

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 - N° 200

UNE NOUVELLE MALADIE MÉTABOLIQUE LA LACTOSURIE CONGÉNITALE

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

ARCADIO Florent

Né le 31 Mars 1931, à NICE (A.-M.)

Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de médecine du travail



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1960

UNE NOUVELLE MALADIE MÉTABOLIQUE
La Lactosurie Congénitale



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960

UNE NOUVELLE MALADIE MÉTABOLIQUE LA LACTOSURIE CONGÉNITALE

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Novembre 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

ARCADIO Florent

Né le 31 Mars 1931, à NICE (A.-M.)

Interne des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de médecine du travail



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1960

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

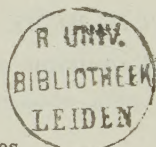
M. J. LEPINE : Doyen Honoraire M. H. HERMANN : Doyen Correspondant de l'Institut
M. M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (déta- ché à Beyrouth)	Physique biologique, radiologie, physiothérapie
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMRON	Clinique organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
P.-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVEN	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique
BRUN	Clinique de pneumo-physiologie
CREYSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie
PAPILLON	Radiologie
X...	Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
X...	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale



PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine
Technologie pharmaceutique

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. BANSILLON	Obstétrique	CIER J.	Physiologie
ROMAN	Parasitologie	CHATONNET J.	Physiologie
BERTOYE A.	Bactériologie	CIER A.	Pharmacie Pharmacologie
		PERROT L.	Chimie org., toxicologie

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

MM. FEROLIN J.	Anatomie Pathologique	DUMONT L.-P.	Histologie
CREYSEL R.	Chimie biologique	THIVOLET J.	Hygiène
DUROUX E.	Anatomie	GARIN J.-P.	Parasitologie
BRETTE R.	Thérapeutique	MORET R.	Physique
		ODDOUX L.	Botanique et Cryptogamie

AGRÉGÉS EN EXERCICE

LECUIRE	ch. d'enseig.	Neuro-chirurgie	MONNET P.	Maladies infectieuses
GONIN A.	—	Cardiologie	GIGNOUX M.	O.R.L.
MATHIEU J.	—	Obstétrique	FREIDEL Ch.	Stomatologie
MARION J.	—	Orthopédie	PLAUCHU M.	Médecine générale
PONT M.	ch. d'enseig.	Prophylaxie médic.	DEVIC M.	ch. d'enseig. Pathologie médicale
VIGNON G.	—	Pathologie médicale	COLIN M.	— Médecine légale
REVOL L.	—	Pathologie médicale	GUYOTAT J.	— Neurologie
JAUBERT de	—	Pathologie chirurgic.	DUMONT M.	— Obstétrique
BEAUJEU	—	Pathologie chirurgic.	DURAND L.-N.	— Urologie
TRAEGER J.	—	Pathologie chirurgic.	FRANCILLON	— Chirurgie générale
GUILLEMIN G.	—	Obstétrique	DESPIERRES	— Médecine générale
BURTHAULT	—	Pédiatrie, Puéricult.	de MOURGUES	— Chirurgie générale
FRANÇOIS R.	—	Médecine générale	SAUBIER E.	— Chirurgie générale
GUINET P.	—	Pathologie chirurgic.	COLOMB D.	— Dermatologie
SAUTOT J.	—	Chirurgie générale	TOLOT F.	— Médecine du travail
MARION P.	—	Chirurgie générale	SCHOTT B.	— Neurologie Psychiatrie
MICHAUD P.	—	Chirurgie générale	BONAMOUR G.	— Ophtalmologie

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. VACHON, Président, JEUNE, VIGNON, FRANÇOIS

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND-MERE

En hommage à son courage.

A MES PARENTS

Nous leur dédions ce travail. Qu'il soit pour eux le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre infinie tendresse.

A MON FRERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

Professeur de Pathologie Médicale

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

Durant un semestre très attachant passé dans son service, nous avons pu apprécier l'étendue de son savoir et la sollicitude bienveillante qu'il a portée à nos problèmes.

Nous le prions de croire à notre attachement et à notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Il nous a fait un grand honneur en nous confiant le sujet de cette thèse. Nous avons toujours été séduit par sa brillante personnalité. Notre plus cher désir sera de toujours mériter sa confiance.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive admiration et de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNON

Son élégance de pensée, son enthousiasme, l'amabilité de son accueil nous ont charmé durant un semestre extrêmement fécond pour nous.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges et nous aimerions qu'il trouve ici l'expression de notre dévouée et respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

Bien que nous n'ayons pas été directement un de ses élèves, il nous a beaucoup enseigné.

Il a bien voulu nous faire l'honneur de siéger parmi nos juges. Nous l'en remercions vivement et nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARRAT

Nous lui devons beaucoup ; non seulement il nous a largement fait part de ses connaissances étendues, mais il nous a donné en outre l'exemple d'une pensée scientifique. Il restera toujours pour nous un maître auquel nous serons profondément attaché.

Nous le remercions vivement de l'aide qu'il nous a apportée dans ce travail et nous le prions de trouver ici l'expression de notre dévouée et respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOURT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN PERRIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GATÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT et
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNON

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAPILLON
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN PERRIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS
MONSIEUR LE DOCTEUR ROUSSET
MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME et
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SHOTT
MONSIEUR LE DOCTEUR BÉTHENOD et
MONSIEUR LE DOCTEUR CHARRAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS GAUTHIER, BARBIER,
MAITREPIERRE, PUTELAT, MICHOUPLIER, MICHEL

A NOS CONFERENCIERS DE MEDICAT

MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DEVIC

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SHOTT

Médecin des Hôpitaux

INTRODUCTION

Il n'avait pas été décrit jusqu'à ces dernières années de troubles du métabolisme du lactose pouvant donner lieu à des manifestations cliniques sévères.

La présence de lactose dans les urines était certes connue mais de taux en général faible et de durée toujours transitoire, cette méliturie ne semblait pas avoir grande signification pathologique.

Une série d'observations parues depuis 1958 permet actuellement d'envisager l'existence d'un trouble primitif et congénital du métabolisme du lactose. Ce trouble, qui paraît être dû à l'impossibilité que présentent certains nourrissons à hydrolyser le lactose par absence probable de lactase intestinale, est responsable d'une forme grave d'intolérance au lait pouvant conduire à la mort en l'absence de sanctions thérapeutiques précises. La lactosurie est un signe important de cette nouvelle maladie métabolique qu'elle a contribué à individualiser et pour laquelle le nom de « lactosurie congénitale » est proposé.

En nous confiant l'observation d'un nourrisson hospitalisé dans son Service en juin 1958, M. le D^r JEUNE nous a donné l'occasion de préciser ce nouveau trouble métabolique à l'individualisation duquel participent en outre les travaux de :

- P. DURAND (juillet 1958) qui en rapporta le premier cas.
- S. DARLING, O. MORTENSEN, G. SONDERGAARD (mai 1960).
- A. FOIS, F. VEDOVINI, E. MARINELLO (mai 1960).

Le plan de notre étude sera le suivant :

CHAPITRE I : Métabolisme du lactose.

- CHAPITRE II: Fréquence, intérêt, signification des lactosuries constatées chez l'adulte et le nourrisson.
- CHAPITRE III: La lactosurie congénitale. Observations.
- CHAPITRE IV: Etude clinique de la lactosurie congénitale.
- CHAPITRE V: Diagnostic.
- CHAPITRE VI: Pathogénie et physiopathologie. L'alactasie probable.
- CHAPITRE VII: Place de la lactosurie congénitale dans le cadre des intolérances au lait.
- CHAPITRE VIII: Traitement.

CHAPITRE PREMIER

METABOLISME DU LACTOSE

1° Caractères chimiques et sources du lactose

Le lactose ou sucre du lait est un diholoside réducteur constitué par une molécule de glucose et une molécule de galactose. Le groupe réducteur est porté par le glucose et la liaison glucidosique se fait aux dépens de l'oxhydrile 4 du glucose. Le lactose a une saveur sucrée assez faible et il existe deux isomères; le β lactose prédomine dans le lait féminin et l' α lactose dans le lait de vache.

La seule source de lactose dans la nature est pratiquement le lait des mammifères où ce sucre représente d'ailleurs la seule source naturelle d'hydrates de carbone. Le lactose s'y trouve à des concentrations différentes suivant l'espèce animale envisagée. Son taux est d'environ 45 g % dans le lait de vache, il est voisin de 70 g % dans le lait féminin.

Le lactose prend une part importante dans la constitution de la ration calorique du nouveau-né et du nourrisson avant l'introduction des farines. Le sucre représente 43 % du total des calories fournies par le lait féminin. Dans le lait de vache moins riche en lactose, 30 % des calories sont fournies par ce diholoside en l'absence d'enrichissement en saccharose et de coupage. Un lait sec demi-écrémé et le lait concentré non sucré quand il est reconstitué suivant les règles de Marfan, apportent tous deux 25 % environ des calories sous forme de lactose.

Le sucre peut subir deux transformations chimiques principales.

— soit il est hydrolysé en ses oses constituants par la lactase intestinale, l'émulsine, ou des solutions diluées d'acides forts à haute température;

— soit il est l'objet de fermentations par des levures et des bactéries et aboutit à la formation d'acide lactique et d'acides gras volatils.

2° *Destinée du lactose dans l'organisme*

Dans des conditions normales, la majeure partie du lactose est hydrolysée dans l'intestin grêle par la lactase intestinale. Les deux oses qui le constituent sont alors absorbés suivant leur propre vitesse d'absorption.

Cette hydrolyse du lactose est néanmoins relativement lente et une partie du lactose alimentaire gagne le colon où il est l'objet de fermentation. Les fermentations débutent déjà dans l'intestin grêle néanmoins.

3° *La lactase intestinale*

Il s'agit classiquement d'une β galactosidase; elle est surtout abondante dans le duodénum ou les anses grêles. Elle est absente dans le colon. Son activité se manifeste à l'intérieur ou à la superficie des cellules de la muqueuse intestinale. Sa présence dans le suc intestinal est très discutée.

La lactase intestinale agit toute la vie semble-t-il, mais son activité est maxima chez le nourrisson. Expérimentalement, une alimentation riche en lactose augmente progressivement l'activité lactasique de l'intestin (FISHER).

IBRAHIM l'a retrouvée chez un prématuré de 32 semaines et HEILSKOV dans les derniers jours de la vie intra-utérine. Cet auteur pense que sa sécrétion est induite par le lactose circulant dans le sang de la mère, les derniers jours de la grossesse ou par la prolactine ou une hormone voisine mais indéterminée. Les études chromatographiques récentes pratiquées chez les prématurés et les nouveau-nés (BICKEL, HAWORTH et MAC CREDIE) en révélant la présence fréquente d'une lactosurie semblent montrer que les premiers jours de la vie, la sécrétion ou l'activité de cet enzyme n'est pas toujours totalement efficiente.

HEILSKOV a proposé en 1951 une mesure de détermination de l'activité lactasique chez l'animal. Elle est basée sur l'augmentation du pouvoir réducteur d'une solution de lactose quand ce sucre est hydrolysé par la lactase. Il est nécessaire d'établir des

courbes témoins et l'activité de l'enzyme doit être recherchée dans la paroi de l'intestin grêle immédiatement après la mort.

4° *Effets du lactose sur la fonction digestive*

JARVIS, 1930, et SAUER, 1932, préconisèrent d'enrichir le lait de vache en lactose jusqu'à un taux voisin de celui du lait féminin. Pour ces auteurs comme pour MULLER, 1947, et pour d'autres, l'enrichissement du lait de vache en lactose est utile par l'acidification du pH des selles qu'il entraîne et par la prolifération du lactobacille bifidus qu'il provoque. Les selles des nourrissons alimentés avec un tel lait seraient alors très voisines de celles de l'enfant nourri avec du lait féminin.

D'autres auteurs ne partagent pas cette opinion. Pour FINKELSTEIN, 1906, le lactose et ses produits de fermentation sont responsables de graves troubles digestifs. Classiquement ce sucre est considéré comme un sucre laxatif et on l'a rendu responsable de certaines formes de dyspepsie au lait féminin.

Ce qui est incontestable en tout cas, c'est qu'un excès de lactose dans la ration alimentaire est générateur de diarrhée et entraîne des troubles de la croissance. Les données expérimentales sont formelles à ce sujet. MITCHELL HELEN S. signale que l'augmentation brutale du taux de lactose dans la ration alimentaire de jeunes rats provoque chez eux une diarrhée mortelle. Les rats nourris avec une ration calorique normale composée pour 50 % de lactose présentent tous de la diarrhée et une stagnation pondérale. L'introduction de gluconate de calcium (qui inhiberait pour cet auteur l'hydrolyse intestinale du lactose par phénomènes compétitifs) aggrave la diarrhée et la perte de poids. P. HANDLER expérimentant sur de jeunes rats ayant des rations de taux variable de lactose, constate que les rats recevant 81 % de leur ration en lactose décèdent en quatre, neuf jours, alors que ceux ne recevant que 40 % de ce sucre doivent être sacrifiés au quatorzième jour. Sulfamides et cellulose ne modifient que peu l'évolution.

Chez les nourrissons, l'augmentation du taux de lactose dans la ration alimentaire est très mal supportée au-delà d'un certain seuil. TALBOT et HILL (1914), PORTER et DUNN (1915) signalent l'apparition de selles vertes, liquides, riches en acide lactique, butyrique, succinique et acétique chez des nourrissons recevant 14 % à 17 % de lactose dans leur ration alimentaire. Pour FISHER et SUTTON (1949), la diarrhée

apparaît chez des nourrissons dès une concentration de lactose de 12 à 19 %.

Le rôle pathogène du lactose donné à de trop fortes doses est attribué à trois facteurs principaux.

— Excès de fermentations du lactose qui débute déjà dans l'intestin grêle (SIEFFERT).

— Augmentation du péristaltisme intestinal par action directe de ce sucre et de ses produits de fermentation.

— Pouvoir « hydragogue » du lactose quand il est à de fortes concentrations avec appel d'eau dans la lumière intestinale par phénomènes osmotiques (FISHER et SUTTON).

5° Absorption intestinale du lactose sans hydrolyse préalable

Elle n'existe pas dans les conditions normales puisque le lactose étant hydrolysé en glucose et galactose dans l'intestin grêle, ce sont ces derniers oses qui sont absorbés. Elle peut se produire cependant dans certaines circonstances. Elle a été mise directement en évidence par HAWORTH grâce à la chromatographie des sucres sanguins chez un prématuré au troisième jour de la vie. DARLING et collaborateurs l'ont également mise en évidence par la même technique chez un malade dont l'observation est publiée plus haut. Elle n'est reconnue en général que par l'élimination urinaire du lactose qui témoigne de la lactosémie. Cette relation entre les deux faits est en pratique toujours exacte en dehors de la grossesse, de la lactation ou d'un exceptionnel apport cutané de lactose. Il n'existe en effet pas d'autres sources endogènes de lactose que les glandes mammaires en activité.

L'absorption intestinale du lactose sans hydrolyse préalable a pu être observée chez des sujets normaux à intestin sain en cas d'ingestion trop importante de ce sucre (FOLIN et BERGLUND, 1922). VERZAR et MAC DOUGALL (1936) la signalent en faisant remarquer qu'elle atteste de la lenteur de l'hydrolyse du lactose et de la possibilité de son absorption « passive » en cas de consommation trop forte. Il n'est pas exclu que dans certaines circonstances, en particulier au cours des diarrhées aiguës, puisse exister une augmentation de la perméabilité intestinale vis-à-vis du lactose.

6° *Destinée du lactose dans l'organisme*

Plusieurs auteurs ont injecté du lactose en solution par voie veineuse ou sous-cutanée à des animaux. PAVY, en 1899, conclut après de telles injections que le lactose, à l'instar du saccharose, se comporte alors comme un corps étranger inutilisable par l'organisme et qu'il est rapidement éliminé dans l'urine; KOEHLER, en 1935, en arriva aux mêmes conclusions.

La totalité du lactose injectée n'est pas cependant retrouvée dans l'urine. L'organisme en garde de 2 % à 10 %. Il est fort possible que cette quantité de lactose non éliminée soit métabolisée au niveau du foie ou des muscles ou des β galactosidases peu fonctionnelles ont été signalées par HEILSKOV. Leur rôle physiologique est de toute manière sans grand intérêt.

La notion essentielle que l'on doit garder de ces données expérimentales est celle de l'inutilisation presque totale du lactose par l'organisme, une fois que la lumière intestinale a été franchie.

Il n'existe pas de réabsorption tubulaire pour le lactose et tous les auteurs et en particulier KOELHER, FOLIN et BERGLUND, BROCK et HUBBARD sont d'accord pour signaler l'absence de seuil rénal pour ce sucre.

Il n'est fait mention nulle part dans la littérature physiologique d'une action toxique du lactose sur l'organisme et en particulier ne sont pas décrits des troubles hépatiques, rénaux ou cristalliniens, mais il est à signaler que les particularités du métabolisme du lactose, somme toute très bref, ont peu sollicité la recherche de telles actions toxiques. On ne peut donc rien affirmer de définitif à ce sujet, ce point méritant d'être précisé dans l'avenir.

CHAPITRE II

FREQUENCE, INTERET, SIGNIFICATION DES LACTOSURIES CONSTATEES CHEZ L'ADULTE ET LE NOURRISSON

La lactosurie fut signalée pour la première fois par HOFMEISTER en 1887.

1° *Sa mise en évidence*

Elle a beaucoup été simplifiée par la technique de la chromatographie sur papier unidimensionnelle qui a permis l'individualisation précise des sucres urinaires même quand il y a élimination de plusieurs sucres. La fréquence de la lactosurie a d'autre part été révélée par cette technique qui permet d'apprécier une élimination urinaire de l'ordre de 0,1 g % (BICKEL). Autrefois ces mélituries de faible importance échappaient aux réactifs de Fehling et de Bénédict qui ne décèlent qu'une concentration de sucre supérieure à 0,600 g %. La chromatographie sur papier permet enfin des précisions quantitatives satisfaisantes au point de vue clinique en ce qui concerne le ou les sucres individualisés.

Aussi n'emploie-t-on plus pour dépister une lactosurie les épreuves de fermentation par les levures, ni l'étude du pouvoir rotatoire au polarimètre. Bien que les données chromatographiques soient suffisantes, on peut vérifier l'identification du sucre par les caractères de l'osazone qu'il donne. L'osazone du lactose est soluble dans l'eau chaude et cristallise par refroidissement. Les cristaux sont agglomérés en amas ayant l'aspect d'oursins et de châtaignes. Galactosazones et

lactosazones ont la même forme, bien différente de la forme en genets du glucosazone. La réaction de Tollens permet de différencier lactose et galactose.

La lactosurie peut se voir chez l'adulte et chez le nourrisson. Elle est en général de mécanisme bien différent.

2° *Les lactosuries chez l'adulte*

Elles se rencontrent dans trois circonstances de fréquence bien inégale.

a) *Les lactosuries des femmes enceintes et des nourrices.*

Après HOFMEISTER, VAN^{*} SLYKE, ODDIN et WERNER l'ont signalée avec d'autres. F.V. FLYNN, Ch. HARPER et P. DE MAYO ont publié en octobre 1953 un important travail sur la lactosurie et la glycosurie pendant la grossesse et l'allaitement. Ces auteurs ont retrouvé une lactosurie chromatographique chez 64 % des femmes en étant à la trente-quatrième et trente-cinquième semaine de la grossesse. Quatre jours après l'accouchement, 99 % des patientes présentaient une élimination urinaire de lactose. La quantité de sucre excrétée était de moins de 1 g ‰ avant l'accouchement et de plus de 1 g ‰ après celui-ci. On a dit que cette lactosurie est due à la libération de lactose dans le courant circulatoire par les glandes mammaires en activité. Le mécanisme de cette libération est mal connu.

b) *Les lactosuries constatées chez l'homme ou la femme non enceinte.*

Elles sont beaucoup plus rares, mais elles existent néanmoins. Leur étude détaillée n'a pu se faire que depuis la chromatographie sur papier. FLYNN et collaborateurs l'ont retrouvé chez 9 % des 372 sujets qui servirent de témoins dans l'étude citée plus haut. L'élimination urinaire du lactose était toujours inférieure à 1 g ‰ et parfois n'atteignait pas 0,20 g ‰. Cette lactosurie était considérée par FLYNN d'origine alimentaire.

6) *Les lactosuries exceptionnelles.*

Elles concernent les lactosuries constatées chez des brûlés par BAAR et KNUDSEN. Ces lactosuries, dont l'existence avait été révélée par le réactif de Benedict, étaient dues à l'absorption cutanée du lac-

tose contenu dans une pommade. Elles cessèrent dès la fin de l'application de la pommade.

Des lactosuries enfin ont été signalées par BAUZA et SAUSONE au cours de grandes insuffisances hépatiques. Leur déterminisme est mal expliqué.

3° *Les lactosuries chez le nourrisson*

Il s'agit uniquement de lactosuries alimentaires. Elles sont beaucoup plus répandues qu'il n'était classique de l'admettre.

La chromatographie sur papier explique cette différence d'opinion. Leur relative fréquence est expliquée par l'alimentation lactée prédominante particulièrement à cet âge. On les rencontre chez des nouveau-nés et des prématurés dans les premiers jours de la vie, à titre accidentel chez des nourrissons plus âgés dans la période post-prandiale, comme épiphénomène secondaire à certaines affections digestives en particulier.

a) *La lactosurie néonatale.*

HAWORTH et MAC CREDIE (1956) la constatent, soit isolée, soit associée à d'autres mélituries chez 14 enfants nouveau-nés sur un total de 50. Cette lactosurie apparaît du troisième au cinquième jour de la vie et disparaît totalement entre le septième et le neuvième jour.

C.A. BAUZA, en analysant les urines de 50 nouveau-nés âgés de 12 à 48 heures, trouve une lactosurie chez dix-sept d'entre eux. WOOLF et NORMAN signalent la découverte assez fréquente d'une lactosurie chez des nouveau-nés. Ils ne donnent pas de précision statistique mais font remarquer que sa fréquence augmente après le troisième jour. HAWORTH et MAC DONALD M.S. (1957) constatent une lactosurie chez dix-sept prématurés faisant partie d'un groupe de vingt-six dont les urines furent étudiées. La méliturie a été plus fréquente du quatrième au septième jour de la vie, mais elle a été constatée chez un enfant jusqu'au vingt-et-unième jour de la vie.

Encore que BAUZA évoque la possibilité d'une lactosurie néonatale transmise par voie transplacentaire, ce qui, dans les conditions où a opéré BAUZA est possible, mais ce qui est en opposition avec les constatations des autres auteurs, il est généralement admis que la lactosurie constatée chez les nouveau-nés et les prématurés est d'origine

alimentaire, et qu'elle doit être rattachée à une immaturité digestive relative et temporaire portant sur la lactase intestinale. Cette opinion est en rapport avec ce que l'on sait de l'adaptation du nouveau-né au milieu extérieur et elle trouve dans les travaux expérimentaux de FISHER cités plus bas, une confirmation scientifique. Cette lactosurie néonatale a des caractères bien précis.

— Elle ne donne pas de troubles cliniques.

— Son taux est faible et elle échappe en général aux réactifs de Fehling et Benedict. Elle n'a donc somme toute et le plus souvent qu'une existence chromatographique. Sur 24 mélituries décelées par HAWORTH chez des nouveau-nés, quatre fois seulement le test de Benedict est positif. Sur trente-sept échantillons d'urines où fut constatée une lactosurie, HAWORTH, chez des prématurés, n'en trouva que quatre avec une élimination de sucre située entre 1 g et 2 g ‰. Le taux maximum observé pour des lactosuries de ce type est de 2,5 g ‰. Son existence est éphémère et elle disparaît entre le septième et le dixième jour. Elle a pu durer vingt-et-un jours mais c'était chez un prématuré.

b) *Les lactosuries post-prandiales accidentelles.*

Elles ne sont jamais isolées et la méliturie comprend d'autres sucres tels que saccharose, glucose, fructose, galactose. WOLF, cité par MONCRIEFF, les a étudiées par la chromatographie sur papier chez des enfants bien portants. Le taux de la lactosurie est en général inférieur à 0,15 g ‰. Chez les plus jeunes nourrissons, elle a pu s'élever jusqu'à 0,40 g ‰ et exceptionnellement 0,60 g ‰. Cette lactosurie est à rapprocher des observations de FLYNN et des réflexions de VERZAR sur l'hydrolyse et l'absorption du lactose.

c) *Les lactosuries secondaires.*

Elles peuvent se voir surtout au cours des diarrhées aiguës et graves, mais on a pu les rencontrer également au cours d'autres maladies digestives. Enfin la lactosurie accompagnait la sacharosurie dans le syndrome isolé par MONCRIEFF et WILKINSON.

Les lactosuries au cours des gastro-entérites aiguës.

L'existence d'une telle méliturie est classique depuis SCHLOSS, FINKELSTEIN, FREUDENBERG, BERNHEIM M., FRANÇOIS R. et M^{me} RUITTON-

UGLIENGO la mentionnent dans leur rapport sur les mélitusies au XV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française en 1955. A.V. RAMON GUERRA et C.A. BAUZA l'ont trouvée dix-neuf fois sur vingt-et-un cas étudiés dans les urines émises le premier et le deuxième jour d'une gastro-entérite aiguë sévère. Elle a pu s'élever jusqu'au taux de 2,25 g % voir même exceptionnellement dépasser cette concentration.

Elle est certainement d'origine exogène et s'explique en partie par la diminution de la production de lactase, en partie par l'inefficacité de cet enzyme trop dilué au sein d'un contenu liquide intestinal abondant. Le lactose non hydrolysé restant à une forte concentration est donc absorbé passivement par simple diffusion. Une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale vis-à-vis du lactose n'est pas exclue par ailleurs dans de telles circonstances pathologiques.

Le taux élevé de la lactosurie doit être apprécié en tenant compte de l'hyperconcentration des urines émises au cours d'une gastro-entérite aiguë.

Les lactosuries au cours des troubles digestifs chroniques.

Elles sont associées en général à d'autres mélituries. On les observe au cours de vomissements abondants; dans l'évolution d'un syndrome cœliaque ou d'une sténose du pylore; chez des malades porteurs de hernie hiatale. Les lactosuries ne se voient cependant que de manière exceptionnelle au cours de ces affections. BICKEL, sur 1 000 enfants hospitalisés, ne les constate que seize fois. Cet auteur signale par ailleurs avoir découvert une lactosurie chez des malades présentant un rachitisme grave et au cours d'intoxication et de septicémie. Il est difficile de fournir une explication satisfaisante à certaines de ces lactosuries.

La lactosurie dans le syndrome isolé par MONCRIEFF et WILKINSON.

Ces auteurs ont cru pouvoir isoler un syndrome associant la triade symptomatique: saccharosurie, retard mental et hernie hiatale. Chez les malades étudiés par MONCRIEFF existe en plus, de la saccharosurie, une méliturie complexe où la lactosurie dépasse par son taux l'élimination urinaire des autres sucres en dehors du saccharose. La méliturie apparaît principalement lorsque lactose et saccharose coexistent dans

le régime alimentaire; le trouble essentiel semble intéresser avant tout le métabolisme du saccharose car chacun des trois enfants tolérait sans lactosurie anormale un régime comportant respectivement 30, 50 et 60 g de lactose. Ce syndrome a été l'objet de critiques récentes et il existe là aussi peu d'explications satisfaisantes pour rendre compte de la méliturie.

*
**

A l'Hôpital Debrousse à Lyon, une lactosurie a été constatée neuf fois après examen chromatographique des urines. Elle a été observée chez deux prématurés; dans deux cas de dyspepsie aiguë, dans deux cas de tubulopathie et chez deux enfants présentant une malposition cardiotubérositaire. Enfin, elle a été constatée chez un enfant dont la lactosurie paraissait primitive. L'évolution parallèle des troubles cliniques et de la méliturie fit envisager un trouble primitif du métabolisme du lactose. C'est l'observation de cet enfant qui servit de base à notre travail et nous fit rechercher l'existence de cas semblables dans la littérature.

CHAPITRE III

LA LACTOSURIE CONGENITALE :

OBSERVATIONS

1° *Observation personnelle*

OBSERVATION 1

(JEUNE M., CHARRAT A., COTTE J., FOURNIER P., HERMIER M.)

L'enfant Guy L., né le 25 mai 1958 au Grand-Bornant (Haute-Savoie), est adressé à l'âge de 9 jours dans le Service du D^r JEUNE par le D^r ALLARD pour troubles dyspeptiques aigus. L'hospitalisation a été décidée rapidement car il s'agit du troisième enfant d'une famille dont les deux aînés sont décédés précocement dans un tableau de dyspepsie rapporté à une intolérance au lait.

Les parents sont bien portants, non consanguins.

L'aînée était une fille, née à 8 mois, pesant 2 800 g ; elle est morte à l'âge de 5 mois et demi. Aspect normal à la naissance. Nourrie au sein. L'allaitement étant complété par un lait demi-écrémé, ultérieurement par un lait concentré sucré. D'emblée l'enfant a présenté diarrhée et vomissements répétés, obligeant à introduire fréquemment de l'Arobon dans ses biberons. La courbe de poids aurait été satisfaisante pendant le premier mois, puis est devenue très irrégulière ; il semble que l'enfant n'ait jamais dépassé le poids de 3 800 g. Elle serait morte dans un tableau d'athrepsie, à l'origine duquel on n'a jamais retenu autre chose que les troubles digestifs.

Le second était un garçon, né à terme, pesant 3 500 g. Il est également nourri par allaitement mixte avec un lait demi-écrémé. A l'âge de 18 jours, il doit être hospitalisé à Annecy pour diarrhée et vomissements ; il n'a guère dépassé son poids de naissance. Des essais successifs de divers laits sont alors faits, sans résultat. Il meurt, à l'âge de 6 semaines, dans un tableau de dyspepsie identique à celui qu'a présenté sa sœur.

Guy est donc le troisième enfant. Grossesse et accouchement sans incident. PN 4 190 g. L'alimentation est commencée avec un lait demi-écrémé. Dès le début les selles sont apparues anormales, abondantes, granuleuses et verdâtres. Des vomissements apparaissent au bout de quelques jours, tandis que la diarrhée persiste. Cependant, après une perte de poids initiale normale, l'enfant amorce une reprise pondérale, puis il accuse une perte de 400 g en 3 jours.

A l'entrée, le 3 juin, à l'âge de 9 jours, il pèse 3 640 g et mesure 53 cm. L'enfant apparaît déshydraté (langue sèche, téguments fripés), mais cependant vigoureux et d'assez bon aspect. L'examen clinique est entièrement négatif, exception faite d'un angiome plan de la paupière supérieure gauche.

L'ionogramme témoigne d'ailleurs d'une déshydratation modérée :

Hématocrite : 52 %.

RA : 30 vol.

Cl : 4,09 ‰.

Protéines : 69.

Urée : 0,40.

Glycémie : 0,50.

K : 3,8 mEq.

Na : 148 mEq.

Osmolarité : 314 mEq.

On entreprend donc une réhydratation *per os*, avec une décoction d'Arobon à laquelle est progressivement associé du lait féminin.

Cependant l'examen systématique des urines à l'entrée fait découvrir la présence de corps réducteurs :

— acétone : 0.

— albumine : 0,10.

— « sucre » : 3,80 g ‰.

— Cl : 58,3 mEq.

cytologie : RAS.

Cette méliturie est confirmée le lendemain par les huit examens d'urines pratiqués au cours de la journée, tous positifs au Clinitest, négatifs au Sucrindex (ce qui éliminait une glycosurie). La chromatographie des sucres est faite dans le sang et dans l'urine :

— dans le sang, présence exclusive de glucose, à la dose de 0,80 ‰.

— dans les urines, méliturie à 3,80 ‰ qui est constituée sur le chromatogramme par une faible tache de fructose, une tache nette mais peu importante de glucose, et surtout un spot important correspondant au lactose ; la proportion de lactose est à peu près quatre fois plus importante que celle du glucose. Il n'y a pas de galactose.

En présence de cette méliturie, des troubles dyspeptiques non expliqués par aucune infection, et des antécédents familiaux, et avant de connaître le résultat de la chromatographie, on envisage la possibilité d'une galactosémie. L'enfant est donc mis au régime sans lait (Végé-lact B additionné d'Arobon à 1 %) ; ce régime sera poursuivi six jours. La méliturie disparaît dès le premier jour et n'est plus retrouvée à aucun des examens répétés huit fois par jour, pendant cette période. Les selles deviennent normales, les vomissements disparaissent presque totalement. L'enfant garde bon aspect et tête vigoureusement. Cependant le poids reste stationnaire à 3 750 g.

DATES	HEURES ET PRÉSENCE DE SUCRE (exomens au " clinist ")								DOSAGES	RÉGIME
	2 h.	5 h.	7 h.	10 h.	15 h.	17 h.	20 h.	24 h.		
5 juin 1958				traces		traces	traces	++	3,80 ‰	Arobon 40. Féminin 40×7
6 juin 1958	++	++	+	traces	++	++	++	+	d. 200 cc	— —
7 juin 1958	++	+	++	+	+		0	0		Arobon 40. Féminin 40×2 Végé lact "B" 80×5+Arobon 2%
8 juin 1958	0	traces		0	0	0	0	0		Végé lact "B" 80×7—Arobon 1%
9 juin 1958	0	0	0	0	0	0	0	0		— — — —
10 juin 58.	0	0	0	0	0	0	0	0		— — — —
11 juin 58.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	— — — —
12 juin 58.	0	0	0	0	0					— — — —
14 juin 58.					traces	traces	traces	traces	"++"	Végé lact "B" 80×2+Arobon 1% Végé lact "A" 80×5+Arobon 1%
15 juin 58.	+		++	+	traces		+	++		Végé lact "A" 80×7+Arobon 1%
16 juin 58.		++	traces	++	++	traces		traces	7,30 ‰ 50 cc	Végé lact "A" 80×1+Arobon 1% Végé lact "B" 80×6+Arobon 1%
17 juin 58.	traces	traces	traces	traces		traces		traces	5,45 ‰ 60 cc	Végé lact "B" 80×7×Arobon 2%
18 juin 58.	traces		traces		traces	traces	traces	traces	4,40 ‰ 50 cc	Végé lact "B" 80×7+Arobon 2% Arobon 80×6 5%
19 juin 58.	0	0	0	0	0		0	traces	0	Arobon 80×7 5%
20 juin 58.	traces	0	traces	0	0	0	0	0	0	Arobon 80×6 5% Lactose 10 grammes
21 juin 58.	traces	+	0	++	traces	0	traces	0	6,80 ‰ 440 cc	Arobon 60. 5% Végé lact "B" 20. 13% } 80×7
22 juin 58.		0		0			traces			Arobon 40. 5% Végé bon "B" 40. 13% } 80×7
23 juin 58.	traces		traces	traces		traces	+	0	0 95 cc	Végé bon "B" 60×6 gavage
24 juin 58.			traces	++		traces				Végé bon "B" 60×6 gavage

La méliturie étant alors reconnue comme étant essentiellement une lactosurie, l'hypothèse d'une galactosémie est abandonnée, et l'on réintroduit du lait dans l'alimentation de l'enfant, sous forme de Végé lact A. Le jour même, la méliturie réapparaît, qui est dosée le 16 juin à 7,30 ‰. Les selles redeviennent glaireuses et grumeleuses au bout de vingt-quatre heures, et les vomissements se précipitent. Le poids fléchit de 100 g en deux jours.

L'enfant doit donc être remis à l'Arobon, puis progressivement au Végé lact B. Les selles redeviennent normales et le demeurent, les vomissements cessent ; 48 heures après l'arrêt du Végé lact A, il n'y a plus de sucre dans les urines.

L'évolution de la méliturie en fonction du régime est présentée dans le tableau ci-contre.

L'alimentation sans lait étant poursuivie, une épreuve de charge au lactose (administration orale de 10 g répartis dans la journée) entraîne à nouveau une méliturie de 6,80 g % qui disparaît le lendemain, et dont la chromatographie montre qu'elle est faite essentiellement de lactose. Parallèlement, les troubles dyspeptiques réapparaissent pendant 48 heures.

Une épreuve de charge au galactose (prise orale unique de 4,80 g) est faite ensuite, qui est suivie d'une méliturie faible, décelable seulement par la chromatographie : traces de lactose, fructose et glucose, sans galactose.

Cependant à partir du 17 juin, l'état de l'enfant se transforme, il devient mou et inerte, et doit être gavé. Bien que l'état digestif soit sensiblement normal, il perd 400 g en quatre jours, et doit être perfusé. Les jours suivants, apparaissent des hématomes aux points de pression, puis un ensemble neurologique (mouvements anormaux des bras, mouvements de mâchonnement, paralysie du III gauche, hémiparésie, coïncidant avec une rapide augmentation du périmètre crânien) qui fait craindre un hématome sous-dural. La ponction le confirme, elle amène une amélioration passagère, mais l'enfant retombe dans le coma et meurt le 24 juin.

Divers autres examens ont pu être faits au cours de cette hospitalisation, dont le seul anormal est l'examen ophtalmologique (M^{lle} GAILLOT) : angiome plan de la paupière supérieure gauche. Au fond d'œil, grosse atrophie choriorétinienne diffuse. Examen à la lampe à fente : aucun dépôt anormal, pas d'opacités cristalliniennes. Mais la vascularisation de l'iris est anormale des deux côtés : tous les petits vaisseaux sont apparents, ils paraissent anormalement nombreux et tortueux. Les vascularisations conjonctivale et rétinienne sont normales.

Les coprocultures ont été répétées et toujours négatives (ni *escherichia coli* spécifique, ni *salmonella*, ni *staphylo-pathogène*).

Au point de vue biologique :

Calcémie : 97 mg %.

Phosphorémie : 47 mg %.

Phosphatases alc. : 2 un. Bodanski.

Calcéiurie : 12,3 mg/kg/24 h.

Phosphaturie : 19 mg/kg/24 h.

Chromatographie des acides aminés urinaires, qualitativement normale (8 taches) mais avec forte élimination d'azote aminé (111 mg %).

L'examen anatomique (D^r LARBRE) a confirmé l'existence d'un très important hématome sous la dure-mère, diffus, prédominant sur l'hémisphère gauche.

Le tractus digestif est apparu normal : pas de hernie diaphragmatique, cardia en situation normale ; l'intestin est uniformément distendu ; longueur du grêle : 3,60 m.

Des autres organes rien à signaler, sauf une certaine hypertrophie hépatique (205 g) avec aspect macroscopique normal.

L'examen histologique de l'intestin (iléon terminal et jéjunum proximal) est pratiquement normal ; muqueuse discrètement inflamma-

toire avec épithélium desquamé, sous-muqueuse richement pourvue en formations lymphoïdes, musculature normale.

Le foie est le siège d'une stéatose massive, qui atteint toutes les cellules de l'ensemble des lobules, sans lésions inflammatoires ni fibrose.

Le rein apparaît normal ; ni lésion glomérulaire, ni lésion tubulaire.

Les tubes ont un calibre normal, et leur épithélium n'est pas atrophique.

Rate, pancréas, surrénales : normaux.

Une recherche de lactase a été faite, dans le contenu intestinal prélevé à l'autopsie, qui s'est montrée positive (hydrolyse presque totale du lactose dès la première heure), sans que l'on puisse rapporter ce résultat à un enzyme cellulaire ou à la flore microbienne intestinale.

En résumé, dans une fratrie de trois enfants, nés de parents sains non consanguins, les trois enfants ont présenté le même tableau de dyspepsie chronique dès le début de l'alimentation, et la même incapacité de croissance, inexplicable par aucune anomalie anatomique ni par un état infectieux. Ils sont morts respectivement à l'âge de 5 mois 1/2, de 6 et 4 semaines, dans un état de marasme attribué à une « intolérance au lait ». La cause immédiate du décès du troisième enfant est une hémorragie intra-crânienne surajoutée. Dans ce dernier cas est mis en évidence une méliturie de 4 à 7 g %, faite presque uniquement de lactose. Cette lactosurie est retrouvée constamment lorsque l'enfant reçoit une alimentation lactée ; l'institution d'un régime sans lait la fait disparaître rapidement, tandis que les troubles dyspetiques s'amendent : l'adjonction à ce régime de 10 g de lactose suffit à la faire réapparaître ; l'épreuve de charge de galactose est normale. Cette lactosurie est la seule anomalie biologique reconnue. Cet enfant présentait en outre des anomalies oculaires.

L'autopsie a montré l'absence de toute anomalie anatomique, l'examen histo-pathologique n'a révélé qu'une stéatose hépatique de type carenciel qui rend compte du retentissement nutritionnel important du trouble métabolique et explique le syndrome hémorragique terminal.

2° *Observations des auteurs*

OBSERVATION 2

(P. DURAND - Juillet 1958)

S.M. Angela, née le 1^{er} juin 1956. PN : 3 430 g.

Accouchement eutocique. Grossesse normale.

— Les parents sont cousins du 1^{er} degré, apparemment bien portants. Il s'agit de la troisième enfant. Le premier enfant, un garçon, est en bonne santé ; le deuxième enfant a été hospitalisé à l'âge de 12 jours dans un Service de pédiatrie où l'on constata une microphthalmie, une

hypertrophie cardiaque majeure, occupant tout l'hémithorax, des pieds bots congénitaux. Décès à l'âge de 4 mois dans un tableau de bronchopneumonie. Entre le premier et le deuxième enfant eut lieu un avortement spontané au quatrième mois de la grossesse.

— Les premiers actes physiologiques sont normaux ; *l'allaitement maternel est exclusif jusqu'au neuvième mois*. L'enfant a toujours présenté un petit appétit et son développement staturo-pondéral a toujours été très médiocre. En outre, peu après la naissance, apparurent des *vomissements très fréquents*, survenant presque à chaque repas, accompagnés de *selles dyspeptiques*. A 3 mois, devant la persistance d'une telle séméiologie avec quelques brefs passages d'amélioration, l'enfant fut hospitalisée dans un Service de pédiatrie où fut pratiqué une radiographie œsophago-gastrique. Résultats normaux. Un examen d'urines est pratiqué et montre la présence de sucre. A ce moment, le poids était de 3 630 g soit 200 g de plus que le poids de naissance. Après dix jours de traitement, il y eut une prise de poids de 250 g et une nette amélioration des troubles digestifs, l'enfant fut donc renvoyée. Après le départ de l'hôpital reparurent l'anorexie et la diarrhée, rebelles à tout traitement médical et diététique. Ces troubles persistèrent durant les mois qui suivirent sans qu'il y eut jamais d'ascension thermique. A 9 mois est commencée une alimentation mixte, anorexie et diarrhée persistent. A un an, l'état de l'enfant s'aggrave. Après une période de 15 jours où furent essayés sans succès divers traitements, l'enfant est hospitalisée à nouveau.

Elle entre le 16 juillet 1957 dans le Service. A 13 mois, elle pèse 4 810 g et mesure 53 cm. Elle ne se tient ni assise, ni debout et n'a pas encore de dents. Elle ne présente pas de signes de rachitisme. Son aspect est souffreteux. En plus de la grande hypotrophie, on relève à l'examen objectif un abdomen globuleux et tendu, le foie déborde de un travers de doigt le rebord costal. Les examens pulmonaires, cardiaques et neurologiques sont normaux. Le comportement de l'enfant pendant tout son séjour fut triste et apathique.

D'abord réhydratée et mise à la diète hydrique, elle fut progressivement réalimentée. Malgré cela, les selles redevinrent grumeleuses, muqueuses après quelques jours. Il n'y eut pas d'ascension thermique pendant les deux mois d'hospitalisation et même, l'enfant fut plutôt hypothermique par moments. Il serait long de citer en détail toutes les constatations faites et tous les traitements entrepris pendant son séjour. De temps à autre, on rechercha et on exclut les causes infectieuses, alimentaires et constitutionnelles de dyspepsies chroniques. La *diarrhée fut rebelle aux divers moyens diététiques et thérapeutiques employés habituellement en pédiatrie*.

Malgré la négativité de la radiographie thoracique on pensa qu'il pouvait s'agir d'une fibrose kystique du pancréas. Un tel diagnostic fut abandonné quand on constata que les ferments pancréatiques étaient présents en quantité normale dans le suc duodénal et que l'examen de la sueur ne montrait pas d'augmentation des électrolytes.

Un examen d'urine pratiqué à l'entrée révéla la présence de discrètes quantités de sucres et de traces minimales de protéines. La méliturie persista tous les jours suivants pendant que la protéinurie ne fut retrouvée qu'occasionnellement. Le dosage des sucres urinaires montra

des taux de 5 à 12,5 g ‰. Le taux monta même à 18 g ‰. La glycémie et l'épreuve d'hyperglycémie au glucose provoquée étaient normales. Le « test tape » spécifique de glucose, fut constamment négatif. A la lumière de ces examens on conclut que la méliturie était due à un ou plusieurs sucres différents du glucose. Au moyen d'examens cliniques successifs et d'études chromatographiques, on put affirmer que le sucre éliminé dans les urines était du lactose et quelques fois du lactose associé à de petites traces de maltose et de glucose.

Cette lactosurie fut présente durant les deux mois de séjour et ne fut jamais accompagnée de galactosurie.

Une acidose fut constatée avec RA à 30, 32, 37 volumes. Vu la fréquente alcalinité et neutralité des urines on pensa qu'il pouvait s'agir d'une acidose rénale. Les résultats des dosages d'urée (0,24 g ‰), de la calcémie (110 mg ‰), de la phosphatémie (48 mg ‰), des phosphatases (7,6), des protéines sanguines (78), furent normaux. L'électrophorèse des protéines du sérum montra : albumine 57 % ; α glob. 15,1 % ; β globuline 13 % ; γ glob. 14 % ; tests hépatiques normaux.

Le diagnostic de cystinose fut évoqué mais les examens chromatographiques des urines montrèrent qu'étaient seulement éliminées de modiques quantités d'acide glutamique, de valine, histidine, alanine. L'examen à la lampe à fente fut négatif et l'on ne trouva pas d'éventuels cristaux de cystine dans la moelle osseuse.

L'examen radiographique du squelette a permis de relever une nette ostéoporose de la voûte crânienne et des os longs des membres sans signe de rachitisme. L'U.I.V. a montré une bonne valeur fonctionnelle des reins et une morphologie normale des calices et bassinets. On chercha à étudier plusieurs fois les troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

On pratiqua une épreuve de charge au galactose qui donna des résultats normaux et fut suivie d'une augmentation de la lactosurie de 5,9 à 12,5 g ‰ après l'épreuve. On pratiqua une épreuve de charge au lactose qui détermina une augmentation de la « glycémie » de 0,62 à 0,92 à une heure et demie. Le taux du sucre sanguin redescendant à 0,70 après 2 h ; l'élimination du sucre urinaire passa de 2 g ‰ à 18 g ‰.

Durant les deux mois de séjour, l'enfant continua à présenter des selles dyspeptiques, sans jamais avoir de la fièvre. Au début son poids augmenta de 4 840 à 5 240 g ; il descendit ensuite jusqu'à 4 500 g. La lactosurie persista ; la glycémie à jeun oscilla entre 0,62 et 1,25 ‰. Au début, on institua un traitement antibiotique en plus du traitement diététique. Par la suite étant donné l'acidose, on donna de la potion de Shohl.

Seulement pendant trois jours, on put faire un régime sans lait, on assista alors à la réduction de la lactosurie jusqu'à des traces avec un maximum de 1 g ‰.

Après deux mois de séjour, il se produisit une aggravation des troubles gastro-entéritiques ; l'état général s'aggrava avec déshydratation. Pour la première fois, consécutive à un épisode infectieux pharyngé, se produisit une élévation thermique jusqu'à 39°. Deux jours après l'enfant décédait après une période d'agitation suivie de torpeur et collapsus cardio-vasculaire.

Examen anatomo-pathologique :

Intestin : Muqueuse fine, avec villosités peu marquées. Le stroma interglandulaire est peu pourvu en cellules. Petits amas lymphoïdes épars. Conjonctif dense dans la sous-muqueuse. Tunique musculaire atrophique.

Cœur : Atrophie des cellules musculaires, pas d'autres anomalies.

Poumons : En dehors de zones congestives, on note la présence de grandes cellules dans la lumière alvéolaire (alvéolite desquamative).

Foie : Atrophie des éléments glandulaires hépatiques avec pigmentation brune et relative augmentation des espaces inter-trabéculaires. Tissu conjonctif normal.

Rein : Quelques glomérules en voie d'évolution dans le cortex corticis. Grosses altérations des tubes contournés de premier et de deuxième ordre avec lésions épithéliales. Aspect granuleux du cytoplasme. Les tubes droits ne présentent pas d'altérations.

Pancréas exocrine normal ; endocrine, îlots nombreux mais petits, formés de petites cellules rondes, stroma normal.

Rate : Appareil lymphatique splénique mal défini ; présence de petits amas lymphocytaires péri-artériels. Congestion modérée de la pulpe rouge. Apparence normale du stroma.

Organes lymphocytaires : en évolution structurale. Follicules non évidents. Système lymphocytaire irrégulièrement distribué, abondance du système histiocytaire.

Ovaire : Nombreux follicules primaires de la corticale ; présence d'un kyste folliculaire.

Dans aucun des organes examinés, malgré les précautions prises et les colorations appropriées employées, on ne trouve de cristaux de cystine ou d'autres types de cristaux.

En résumé : Une enfant née de parents cousins germains, ayant déjà eu un enfant multimalformé et décédé en bas âge, présente peu après sa naissance, alors qu'elle est nourrie au sein, des troubles digestifs subaigus constitués par de l'anorexie, des vomissements, de la diarrhée. Les troubles coïncident avec une grande hypotrophie staturo-pondérale et à un an, cet enfant n'a dépassé que de 1 200 g son poids de naissance. Pendant les deux mois d'hospitalisation, les troubles digestifs résistèrent à tous les traitements habituels. A part un état d'acidose plasmatique que P. DURAND considère d'origine rénale et comme secondaire aux troubles présentés par la malade, le fait le plus remarquable fut la constatation d'une lactosurie, de taux très élevé, variant entre 5 et 18 g %. Cette lactosurie ne disparut que pendant une brève période d'alimentation non lactée, elle s'éleva par contre après le test de charge en lactose de 2 à 18 g %.

Aucune cause anatomique, infectieuse, constitutionnelle ne fut retrouvée pour expliquer cet état de marasme dyspeptique qui conduisit à la mort de l'enfant à l'âge de 15 mois. Un régime sans lait ne semble

pas avoir été prescrit pour une longue période. A l'examen anatomique, on constata une atrophie intestinale et hépatique microscopique et des lésions tubulaires rénales.

OBSERVATION 3

(S. DARLING, O. MORTENSEN, G. SONDERGAARD)

Un enfant de 3 semaines, de sexe masculin, est admis à la clinique universitaire de Pédiatrie de Aarhus, le 5 mai 1957.

Antécédents familiaux : Un oncle paternel a présenté un diabète tardif ; la sœur du père a perdu un enfant à l'âge de 2 semaines. Les parents de l'enfant ne sont pas de la même famille mais viennent de la même région. Le père est âgé de 31 ans et jouit d'une excellente santé ; la mère a 26 ans. Elle présente une importante exophtalmie mais il n'y a aucun autre signe d'hyperthyroïdie. Elle a eu trois grossesses normales et a donné naissance à trois enfants. (Les détails concernant les deux premiers enfants seront donnés à la fin de l'observation).

Poids de naissance : 4 400 g. Longueur : 56 cm. Pas d'anoxie néonatale ni d'ictère. Il fut d'abord nourri au sein mais après le dixième jour on dut lui donner un supplément de lait. Le septième jour l'enfant commence à vomir. Les vomissements allèrent en augmentant et l'enfant perdit du poids et devint flasque.

Durant son séjour hospitalier, quelques vomissements occasionnels eurent lieu et le nombre des selles varia de quelques-unes à dix par jour. Le poids diminua progressivement et constamment, à l'âge de 6 semaines, il était de 1 200 g inférieur au poids de naissance. Il n'y eut jamais de convulsions. Pendant des périodes consécutives, l'enfant reçut une alimentation comprenant 50 % de lait, du lait féminin et des aliments non lactés. Par voie parentérale furent administrés du sérum glucosé et du sérum de Darrow.

L'aspect clinique ne parut pas modifié par le régime mais étant donné le mauvais état général, chaque type d'alimentation ne fut donné que pour quelques jours puisqu'aucun n'améliorait la condition de l'enfant.

Il n'existait pas d'ictère, pas de cyanose. Le malade était abattu, émacié et par période déshydraté. Il n'y eut pas d'éruption cutanée, ni d'hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique. L'auscultation cardiaque ou pulmonaire était normale. Le tonus musculaire et les réflexes ostéo-tendineux étaient normaux. L'examen ophtalmologique était normal et en particulier il n'existait pas d'altération du cristallin.

Au début, l'enfant prenait bien ses repas mais plus tard, on dut le nourrir par gavage. La fièvre fut quelquefois légèrement élevée. Une lente altération de l'état général se manifesta, ne cédant pas aux régimes successifs et au traitement et l'enfant mourut à l'âge de 6 semaines.

Examens biologiques :

Les urines contenaient des corps réducteurs réduisant la liqueur de Fehling. La détermination par les osazones et la chromatographie sur papier révéla que la substance réductrice était du lactose présent à une concentration de 1 à 1,5 g %. Le lactose était présent seulement quand l'enfant recevait du lait, il disparaissait complètement quand son régime ne comprenait pas de lait. La glycémie à jeun était normale. Elle fut trouvée à 1,30 g % pendant une période de régime lacté. Le test de tolérance au galactose était normal avec une augmentation maximum de 30 mg %.

Le test de tolérance au lactose (7 g de lactose dans 40 ml d'eau) donné par la bouche après un jeûne de 15 heures, montra une ascension lente du taux de sucre sanguin maximum en 3 heures. Le sucre sanguin passa ainsi de 0,69 à 0,95 g % ; chez un enfant normal, l'ascension fut plus rapide et plus importante passant de 0,66 g à 1 g % en 1/2 heure. Des échantillons d'urine recueillis 75' et 160' après l'administration de lactose furent examinés pour le sucre par la chromatographie sur papier; de considérables quantités de lactose ($>$ à 1 g %) furent présentes dans les deux échantillons. Des échantillons de sang pris aux mêmes moments montrèrent la présence de lactose. Par contre, l'administration de la même quantité de lactose chez un enfant normal ne conduisit pas à la découverte de ce sucre dans le sang et dans l'urine. Les urines du malade furent analysées régulièrement pendant la période de 48 heures que suivit le test. Le lactose y était encore présent mais il disparut après un jeûne de quelques heures. L'élimination d'acides aminés fut importante dans les échantillons d'urine comportant du lactose. Le taux de leur élimination diminua progressivement dans les urines qui ne contenaient plus de lactose. Il n'y avait pas d'albuminurie et le test de Legal fut également négatif. L'étude du liquide céphalo-rachidien ne montra pas d'hypercytose ni d'hyperalbuminorachie. Les sucres du LCR ne furent pas étudiés. Les coprocultures ne révélèrent pas de germes pathogènes. Dans les selles, pas d'activité protéolytique. Pas d'anémie ; EEG normal.

L'autopsie ne révéla aucune modification macroscopique notable. L'examen histologique révéla un certain degré de stéatose hépatique centro-lobulaire. La structure des reins était normale ; les glomérules un peu congestifs. L'épithélium des tubes contournés était turgescent. On retrouva des granulations et du liquide imprégné par la coloration de Shiff dans les cellules et dans la lumière des tubes de Henle.

Le pancréas possédait d'assez nombreux îlots de Langerhans normaux. Il n'y avait pas de signe de maladie fibro-kystique du pancréas. Les surrénales étaient normales (Dr TOGE LUND).

Antécédents collatéraux :

Il est certainement intéressant de rappeler le sort des deux frères de ce petit malade. Les renseignements les concernant nous ont été communiqués par d'autres hôpitaux.

Un frère du malade mourut à l'âge de 4 semaines en 1954. Le poids de naissance était de 3500 g. Les troubles qu'il présentait étaient des vomissements et une impossibilité de croissance.

A sa mort, l'enfant pesait 1 000 g de moins qu'à la naissance. Il fut d'abord nourri au sein; plus tard il reçut de la poudre de carotte préparée avec de l'eau. Le dernier régime l'améliora considérablement. On lui donna alors un régime lacté. Le jour suivant, l'enfant présenta brutalement un accès de cyanose et de pâleur avec bradycardie; des convulsions se produisirent alors et l'enfant mourut rapidement dans les heures qui suivirent.

Les urines contenaient de l'albumine et des substances réduisant la liqueur de Fehling. L'identification précise de ces substances ne fut pas pratiquée: groupe sanguin O Rh +. L'examen histologique des reins montra que l'épithélium des tubes contournés était plutôt brillant et vasculisés, mais il n'y avait pas de P.A.S. positive granulations. Dans quelques tubes et glomérules une grande quantité de substance colorée par le P.A.S. fut trouvée.

Une sœur mourut à l'âge de 4 semaines en 1955. Les troubles présentés étaient des vomissements et une impossibilité de croissance. L'enfant fut d'abord nourri au sein; on pratiqua ensuite l'allaitement artificiel. Les urines ne furent pas analysées. Groupe sanguin O Rh +.

En résumé: Un très bel enfant à la naissance, nourri au sein partiellement, présente dès le septième jour des vomissements et une diarrhée d'intensité modérée. Parallèlement, se développe une grande hypotrophie ayant des conséquences importantes sur l'état général. Les examens cliniques et biologiques sont tous négatifs à l'exception d'une lactosurie massive de l'ordre de 10 à 15 g % cessant avec l'arrêt de l'alimentation lactée et réapparaissant avec elle. De nombreux régimes furent essayés mais aucun ne fut poursuivi suffisamment car tous paraissaient inactifs.

Un test de charge au lactose avec 7 g a été pratiqué qui a montré une lactosurie importante s'accompagnant d'une hyperamino-acidurie, ayant l'évolution de la lactosurie.

Les deux enfants aînés de cette famille sont décédés à peu près au même âge. Tous deux ont présenté une scène dyspeptique voisine et la même impossibilité de croissance. Chez l'un de ces enfants, on a retrouvé dans l'urine des corps réducteurs dont l'identification n'a pas été précisée; chez le second, il n'y a pas eu d'analyse d'urines. Les parents sont formels pour reconnaître la même identité du mal qui a frappé leurs enfants.

OBSERVATION 4

(S. DARLING, O. MORTENSEN, G. SONDERGAARD)

Un parçon de 17 jours est admis au service de médecine de l'Aalborg Antssygehus en août 1958. On apprend plus tard que cet enfant présentait des liens de parenté avec les trois enfants mentionnés plus haut et dont les parents venaient de la même région.

Antécédents familiaux: Une cousine de la mère a perdu un enfant de 17 jours. Peu de jours après la naissance se développa un ictère et, au neuvième jour, l'enfant devint hypotonique, refusa ses biberons et

commença à vomir. De la cyanose et une détresse respiratoire aiguë apparurent et la mort survint le jour suivant. Les urines ne furent pas analysées, R.A.S. par ailleurs. Le père et la mère de l'enfant ne sont pas apparentés. Le père a 23 ans et la mère 22 ans. Tous deux sont en B.S. ; grossesse normale. Groupe sanguin de la mère O Rh +, pas de grossesses antérieures, accouchement normal. Pas d'anoxie néo-natale. Poids de naissance de l'enfant : 3 455 g ; on n'avait pas noté d'ictère avant l'hospitalisation. L'enfant avait été nourri au sein chez lui.

Il entre à l'hôpital à 17 jours pour des vomissements qui ont commencé rapidement après la naissance. Poids d'entrée : 3 360 g. L'enfant paraissait légèrement sous-nutri mais il n'était pas déshydraté et son état n'était pas alarmant. Les conjonctives présentaient un léger subictère. Durant les premiers jours, cet ictère augmenta légèrement mais il disparut dans la quinzaine qui suivit. Le foie débordait de deux travers de doigt, la rate n'était pas perçue ; l'examen ophtalmologique était normal et il n'existait pas de cataracte. Une légère hausse de température fut occasionnellement observée. Pensant à une éventuelle hypogalactie on donna une ration de lait supplémentaire. L'enfant prenait bien ses repas mais chacun de ceux-ci était suivi par un léger vomissement, parfois, il s'agissait d'un vomissement en jet. Le troisième jour de l'hospitalisation se manifesta une aggravation. L'enfant devint mou et déshydraté et les vomissements furent sanglants. Une perfusion et de l'hydrocortisone amenèrent quelque amélioration. Comme on suspectait une galactosémie, l'enfant reçut un régime sans lait, d'abord sérum glucosé, ensuite nutramigène, enfin aliments sans lactose préparés suivant la méthode de Holzel. L'état général fut variable avec des périodes troubles où se manifestèrent des hématomés et des méléas. Il reçut du fibrinogène et des perfusions de sérum et de potassium. Pendant les meilleurs moments, il prenait des petits repas avec appétit mais il dut être nourri parfois par gavage. Certains jours, il n'y avait pas de vomissements. Les selles étaient habituellement normales. Une dilatation gastrique importante s'étant manifestée, la radiographie montra une sténose du pylore qui devint progressivement de plus en plus serrée ; les ondes péristaltiques apparurent tardivement mais elles étaient parfois extrêmement violentes. L'enfant eut un muguet pendant les périodes les plus critiques qui fut traité par nitrate d'argent et mycostatine.

La méthyl-atropine n'améliora pas les vomissements et fut abandonnée en raison de troubles toxiques. Aucun traitement chirurgical ne fut pratiqué étant donné le mauvais état général de l'enfant. Aggravation progressive et décès à l'âge de 53 jours.

Examens de laboratoire :

A l'entrée existait une albuminurie mais il n'y avait pas de glucose dans les urines (recherche par clinistix). Les urines recueillies après un régime sans lait de quelques heures, possédaient un faible pouvoir réducteur de la liqueur de Fehling. Les urines étudiées par la méthode Hagedorn et Jansen montrèrent un taux de substances réductrices de 5,93 g %. Après épreuve de la glucose-oxydase le taux des substances réductrices resta presque inchangé, 5,63 g %. En même temps après réduction par la glucose-oxydase, le taux du sucre sanguin était de 0,46 g %. La méliturie cessa 24 heures plus tard mais recommença à nouveau quand le malade reçut une alimentation lactée pour un jour.

Le sucre éliminé dans les urines fut identifié comme du lactose par la chromatographie sur papier et la méthode des osazones. La chromatographie sur papier révéla également une amino-acidurie pathologique plus marquée dans les échantillons d'urine contenant du lactose.

La protéinurie disparut quand l'enfant reçut un régime sans lait pendant quelques jours. Durant cette période d'alimentation non lactée le taux du sucre sanguin fut normal à part quelques taux à jeun un peu faibles (minimum 0,55 g ‰).

Cytologie des urines : normale ; VS 2 mm/heure ; groupe sanguin O Rh + ; pas d'anémie. Pas d'anomalies des cellules sanguines et de la trame osseuse. L'urée sanguine varia de 0,48 à 0,84 ‰ ; la kaliémie de 0,10 à 0,18 ‰ ; la natrémie de 0,300 à 0,350 ‰ ; le chlore sanguin varia de 2,91 à 3,62 ‰ ; la calcémie était à 101 mg ‰ ; le taux de prothrombine à 71 % ; le fibrinogène sanguin avant l'administration de fibrinogène était à 0 g 500 ‰. Les protéines totales étaient de 40 à 50 ‰. L'électrophorèse sur papier donna les chiffres suivants : Alb. 60 % ; α 1-glob. 3,4 % ; α 2-glob. 12,4 % ; β glob. 7,5 % ; γ glob. 16,2 % ; thymol test 1,9-1,5 Mac Lagan unités.

L'autopsie révéla que l'estomac était très dilaté avec une importante hypertrophie du muscle pylorique. La muqueuse duodénale faisait hernie dans l'estomac. Les poumons révélèrent des zones d'atélectasie, les autres organes paraissaient normaux. L'examen histologique du tissu rénal montra d'importantes précipitations dans les tubes distaux et particulièrement dans les tubes collecteurs. La coloration à l'hématoxyline ferrique une coloration bleu foncé, évocatrice de dépôts calcaires. A quelques endroits les précipités étaient entourés par des cellules épithéliales, elles-mêmes entourées par des globules blancs. Dans les tubes distaux surtout, on trouva par places des dépôts de cristaux, nettement birefringents à la lumière polarisée ; le tissu interstitiel était quelque peu hyperémié. Il existait quelques plages dispersées fortement imprégnées par la coloration de Schiff autant dans les glomérules que dans les tubes collecteurs. Le foie révéla une hématopoïèse extramédullaire et il y avait parfois des pigments biliaires dans les cellules. La musculature de l'estomac était hypertrophiée de façon notable dans la région pylorique. La rate, le cœur, les poumons, les surrénales étaient normaux.

Du lactose fut donné après l'observation de ce malade à huit parents proches des quatre enfants. On donna 50 g de lactose à jeun. Les urines furent recueillies avant la prise, à la deuxième, quatrième et environ huitième heure après ingestion de lactose. Les urines furent étudiées par la chromatographie sur papier. Aucun des échantillons ne contenait de lactose.

En résumé : Un nourrisson parent des trois enfants cités dans l'observation n° 3 (mêmes bisaïeux) présente, rapidement après sa naissance, des vomissements graves. Il existe chez cet enfant une lactosurie dont le taux est élevé et atteint 5,63 g ‰. La scène clinique paraît aux auteurs très évocatrice d'un trouble métabolique puisque cet enfant fut pendant longtemps considéré comme atteint d'une galactosémie. Plus tard, se manifestèrent des signes de sténose du pylore. L'intervention ne put être pratiquée en raison du très mauvais état général de l'enfant qui décéda à l'âge de 53 jours.

DARLING et ses collaborateurs pensent que les deux affections étaient

indépendantes l'une de l'autre, et en étudiant 147 observations de sténose du pylore, ils n'en ont trouvé qu'une qui s'accompagne d'une méliturie importante alors que deux autres présentaient seulement des traces de sucre dans les urines.

En faveur de l'existence d'un trouble métabolique du lactose chez cet enfant, il faut retenir également l'existence de l'hyperaminoacidurie et des troubles de la coagulation avec hypofibrinémie secondaire, tous deux de constatation exceptionnelle dans les sténoses du pylore.

OBSERVATION 5

(A. FOIS, F. VEDOVINI, E. MARINELLO)

M..., un garçon, est hospitalisé une première fois dans notre Service le 16-1-59 à l'âge de 5 mois pour vomissements fréquents et prise de poids très insuffisante. La mère a 30 ans, bonne santé. Elle a eu deux grossesses conduites à terme. Le père a 34 ans, il est vivant et bien portant. La sœur de l'enfant a 6 ans et elle paraît avoir un développement normal. Poids de naissance de l'enfant : 3 700 g. Cris immédiats et prise du sein satisfaisante. Pendant les deux premiers mois, alimentation maternelle exclusive ; la prise de poids est faible. Deux semaines après la naissance l'enfant commença à présenter des vomissements fréquents pendant que l'appétit était régulier. Au troisième mois, l'allaitement maternel fut complété par du lait pasteurisé, les vomissements cessèrent pendant quelques jours mais le poids resta stationnaire. L'enfant, en outre, était agité et pleurait beaucoup. A cette époque, il commença à sourire et à reconnaître sa mère. Deux jours après l'hospitalisation, à 5 mois, apparut de la fièvre avec de la diarrhée. L'enfant pesait 4 500 g avec d'importants signes de dystrophie. La peau et les muqueuses étaient pâles, les masses musculaires mal développées, la tête était de conformation normale. Fontanelle antérieure 2×2 . Le thorax était bien expansible sans asymétrie. Percussion et auscultation cardiaque normale. Abdomen météorisé. Le foie déborde de deux travers de doigt les fausses côtes. La rate n'est pas hypertrophiée.

L'enfant se présentait abattu, triste, facilement irritable et s'intéressait peu à l'entourage bien qu'il reconnaissait sa mère et saisissait les objets qu'on lui présentait.

Les examens de laboratoire donnèrent les résultats suivants : NF : GR 3 800 000 ; GB 8 100 ; Hb 75 ; VG 0,95 ; PN 40 % ; L 56 % ; M 3 % ; E 1 %.

Examens d'urines : présence de corps réducteurs au taux de 5 g %. Test-tape négatif. Intradermo réaction à la tuberculine négative. ORL otite purulente gauche (guérie en quelques jours). Trypsine fécale - présence jusqu'à une dilution de 1/160 ; amylase fécale : présence jusqu'à une dilution de 1/80 ; examen chimique des selles : fragments d'amidon en petits nombres. Graisses présentes en quantité normale.

Examen parasitologique : néant.

Ferments dans le suc duodénal : amylase et trypsine présentes jusqu'à la dilution de 1/160.

Calcémie 115 ‰ ; calciurie (Salkowich) absente ; phosphorémie 48 ‰ ; phosphatases alcaline 12 un. B. ; phosphaturie 280 mg pour 24 h.

Radiographie thoracique négative.

Radiographies digestives négatives tant au point de vue anatomique que fonctionnel.

Radiographies du squelette : pas de lésions rachitiques ; âge osseux normal.

Glycémie 0,88 ‰ ; azotémie 0,28 ‰.

Hyperglycémie provoquée à jeun : 0,91 ; à 1/2 h : 1,27 ; à 1 h : 1,12 ; à 2 h : 0,95 ; à 3 h : 0,89.

R.A. : 45 v.

Examen ophtalmologique négatif.

Natrémie : 134 mEq ‰.

Kaliémie : 4,1 mEq ‰ ; chlorémie : 102 mEq ‰.

Examen des urines : chromatographie des acides aminés : présence de thyroxine, méthionine, norvaline, valine, méthylhistidine, alanine, glutamine, acide glutamique, ac. aspartique, citrulline, arginine, lysine.

TA : maximum 85 ; minimum non contrôlable.

Créatine dans les urines : 2,3 mg par 24 heures.

Sérologie syphilitique négative.

Protéines totales : 66 g ‰.

Electrophorèse : alb. 47,2 ‰ ; α 1-glob. 6,3 ‰ ; α 2-glob. 15 ‰ ; β glob. 14,4 ‰ ; γ glob. 18 ‰.

Ponction médullaire : maturation des lignées rouges et leucocytaire normale ; pas de cristaux de cystine.

Le poids de l'enfant restait entre temps stationnaire et les vomissements persistaient inchangés. Pour corriger l'acidose, on administra du lactate de Na par voie veineuse et une solution de sodium, potassium et acide citrique par la bouche. Quand on connut la présence de lactose dans les urines, on *arrêta l'administration du lait à l'enfant*. On constata alors l'arrêt des vomissements et, avec l'augmentation de la courbe pondérale une correction de l'état d'acidose (Ra 55-60=). Le lactose disparaissait par ailleurs des urines dont le poids spécifique ne dépassait pas 1010 à cette période. Un test de charge au lactose fut alors pratiqué qui donna les résultats suivants (en g ‰) :

A jeun : 1,03 ; 1/2 h : 1,71 ; 2 h : 2,11 ; 2 h : 1,37 ; 3 h : 1,19 ; 4 h : 0,88.

A la suite de ce test on assistait à la réapparition de lactose dans les urines.

Le sucre diminuait progressivement et disparut en quelques jours.

L'enfant fut renvoyé dans sa famille le 18-4-59 avec un traitement alcalinisant, un anabolisant (stéranabol) et des vitamines.

Deuxième séjour (7-5-59) :

Pendant son court séjour chez lui, l'enfant fut bien pendant les premiers jours, puis il commença à vomir et à avoir de la diarrhée avec des selles liquides et nombreuses. Durant cette période l'enfant avait reçu du lait pasteurisé, des farines et des petites soupes.

Les examens de laboratoire pratiqués donnaient les résultats suivants :

Examen d'urine : densité 1012 ; pH neutre - pas d'albuminurie - présence de substances réduisant la liqueur de Fehling. Quantité indosable. Cytologie : 78 leucocytes par champ. RA 65 ; tension artérielle : max. 85 ; urée sanguine 0,91 g % ; radiographies simples de l'abdomen - absence de calcifications lombaires - calcémie 96 % - phosphorémie 46 % - phosphatases alcalines 9,2 un. B. ; phosphaturie 374 mg/24 h. Coproculture négative.

Pendant les premiers jours de l'hospitalisation on donna à l'enfant un régime privé de lait qui coïncida avec la disparition des substances réductrices des urines, et avec l'arrêt des vomissements et de la diarrhée.

Le lait fut réintroduit dans l'alimentation après 15 jours et l'enfant présenta à nouveau des vomissements et de la diarrhée pendant que réapparaissaient les substances réductrices dans l'urine.

L'enfant resta dans le Service jusqu'au 27-6-59. Avant de partir on vérifia le RA : 60 v ; urée sanguine 0,46 g % ; examen d'urine : albumine absente ; densité 1016 ; substances réductrices 1,5 %.

Radiographie du squelette : pas de signes de rachitisme ; âge osseux inchangé depuis l'ancien examen.

L'enfant fut rendu à sa famille avec un régime privé de lait et l'administration d'une solution alcaline par la bouche.

Troisième séjour (2-10-59) :

L'enfant rentre à l'hôpital pour otite moyenne droite. Durant son séjour dans sa famille il avait pris environ 1 000 g en trois mois environ. Il existait une nette amélioration de l'état psycho-moteur. L'appétit cependant était toujours irrégulier et les selles parfois nombreuses et mal digérées.

Examen d'urine : densité 1024 ; albuminurie absente ; présence de corps réducteurs 20 g % ; sédiment normal.

Examen du sang : GR 3 500 000 ; GB 8 400 ; Hb 70 ; V glob. 1 ; PN N 60 % ; L 38 % ; E 2 % ; RA 55 volumes.

Azotémie 0,29 % ; calcémie 0,102 g % ; phosphorémie 47 % ; phosphatases alcalines 12,6 un. B. ; glycémie 0,90 %.

TA : max. 70 ; min. non obtenue.

Le 30-10-59 l'administration du lait fut définitivement suspendue.

Le 6-11-59 fut pratiqué un test de charge au lactose avec 10 g de sucre par voie orale. Il donna les résultats suivants au point de vue urinaire (en %) : après 1 h : 5 g ; après 2 h : 25 g ; après 3 h : 12,5.

L'enfant est renvoyé dans sa famille le 7-11-59 avec un régime privé de lait et une thérapeutique alcalinisante.

Quatrième séjour (1-1-60) :

A son domicile l'enfant fut bien pendant environ un mois. Vingt jours avant d'être hospitalisé à nouveau, était apparue une température élevée. L'enfant n'avait plus présenté de vomissements ni de diarrhée

pendant que le poids, en nette augmentation le premier mois, était resté stationnaire dans les quinze derniers jours. L'intradermo-réaction à la tuberculine était fortement positive. La VS à 40 %. La radiographie thoracique montra une condensation parenchymateuse homogène à caractères exsudatifs et à contours estompés étendue à tout le lobe supérieur gauche. Présence de B. Koch dans le liquide gastrique.

NF : GR 3 100 000 ; GB 12 400 ; Hb 62 ; VG 1 ; PN N 25 % ; L 65 % ; EO 20 %.

Examen d'urine : densité 1020 ; ph 6,5.

Albumine absente, substances réductrices absentes ; sédiment négatif.

Epreuve de concentration : 1018 après 1 heure ; 1032 après 2 h ; calcémie 88 mg % ; RA 55 volumes % ; natrémie 138 mEq ‰ ; kaliémie 4,0 mEq ‰ ; chlorémie 102 mEq ‰.

Radiographies du squelette : pas de signes de rachitisme ; âge osseux inchangé par rapport aux précédentes radiographies : 6 mois.

Ponction lombaire négative.

L'enfant a été mis à un traitement spécifique et l'état pulmonaire s'est amélioré de manière satisfaisante.

Le poids de l'enfant pendant cette période a augmenté de 900 g.

Malgré la négativité des résultats coprologiques des derniers séjours, parce que l'enfant présentait des selles plutôt abondantes, un examen chimique des selles fut pratiqué.

Amidon : 4 à 5 grains tous les 5 à 6 champs.

Graisses neutres : 4 à 5 gouttelettes par champ.

Savons nombreux. Acides gras nombreux.

Recherche des ferments dans les selles.

Trypsine présente jusqu'à la dilution de 1/2 ; amylase présente jusqu'à la dilution de 1/4 ; on ne peut obtenir du suc duodénal par le fubage. Les résultats sont en faveur d'une insuffisance digestive qui, auparavant, ne semblait pas exister.

Le 15-3-60 on donna à l'enfant, par voie orale, 10 g de lactose et on constata alors la réapparition de la lactosurie jusqu'à un taux de 5 g ‰. La présence de ce sucre a persisté pendant 15 jours environ. Il ne disparut des urines que quand on supprima dans le régime de l'enfant la purée de pommes de terre préparée avec du lait.

Depuis cette époque, l'enfant est examiné comme consultant externe. Il pèse 8 400 g ; la lactosurie est absente, il est tranquille et mange avec appétit. Il n'a plus présenté de diarrhée.

En résumé : Un enfant nourri au sein présente rapidement après sa naissance des troubles digestifs subaigus à type de vomissement et de diarrhée tandis que sa courbe de poids est très insuffisante puisqu'à 5 mois l'enfant n'a pris que 800 g. Changé de régime et mis au lait de vache, on ne constate aucune amélioration. Après la première hospitalisation, alors que toutes les enquêtes étiologiques sont négatives, seule une lactosurie de taux très élevé (5 g ‰) est constatée. Sa découverte entraîne la suppression du lait dans l'alimentation. Les troubles digestifs s'arrêtent alors ; il existe une prise de poids et la lactosurie cesse parallèlement.

Rentré dans sa famille, il est redonné à l'enfant du lait de vache. Troubles digestifs et arrêt de croissance se manifestent alors à nouveau nécessitant une nouvelle hospitalisation.

La preuve d'un trouble du métabolisme du lactose par l'évolution parallèle de la lactosurie et ses troubles cliniques étant apparue certaine, l'enfant est renvoyé dans sa famille avec un régime sans lait.

La prise de poids devient alors satisfaisante, les troubles digestifs ont pratiquement cessé et malgré une otite intercurrente et surtout une grave primo-infection, l'enfant présente, sans qu'il rattrape son retard de croissance, un développement relativement satisfaisant. A l'âge de 19 mois, un test de charge au lactose avec 10 g de ce sucre entraîne encore une importante lactosurie de l'ordre de 5 %.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE DE LA LACTOSURIE CONGENITALE

L'analyse des observations citées plus haut nous permet de préciser l'étude clinique de ce nouveau trouble métabolique. Les caractères essentiels de ces observations sont réunis dans le tableau ? ?

1° *Données étiologiques*

a) *Le caractère familial des troubles.*

Il est retrouvé pour les malades de M. JEUNE et de DARLING.

Trois enfants sont morts dans un tableau d'intolérance au lait dans l'observation des D^{rs} JEUNE et CHARRAT.

Trois enfants sont décédés également dans les premières semaines de la vie dans l'observation de DARLING, MORTENSEN, SONDERGAARD. Un frère du malade dont l'histoire clinique est publiée présentait également une méliturie non précisée.

Un enfant parent de ces trois nourrissons a présenté lui aussi une lactosurie de taux élevé et de caractères évolutifs bien particuliers.

Les parents de la malade de P. DURAND étaient cousins germains et un de leurs enfants était né malformé et était décédé en bas âge.

b) *Le début des troubles est toujours précoce, survenant avant le dixième jour en règle générale.*

c) *L'affection frappe également les enfants nourris au sein et ceux ayant un allaitement artificiel.*

Noms des auteurs N° de l'observation	Début des troubles	Troubles digestifs		Troubles de croissance	Taux Lactosurie ⁽¹⁾	Troubles rénaux biologiques	Complications hémorragiques	Effets suppression Lactose				Tests charge lactose			Evolution TTT
		Vom ^{ts}	Diarrhée					Lactosurie	Vom ^{ts}	Diarrhée	Poids	Lactosurie	Troubles digestifs ⁽¹⁾	Sucres sanguins ⁽¹⁾	
JEUNE M. n°1	6 ^e jour	+	+	+	+	○	+	○ →	○ →	○ →	non modifié	6.8 ○ →	+	non étudié	Mort Hémorragie Arrêt lactose
DURAND P. n°2	Avant 15 ^e jour	+	+	+	+	+	○	traces →	non précisés			18 → 2	non précisée	0.92 → 0.62	Mort pas d'Arrêt Lactose
DARLING S. n°3	7 ^e jour	+	+	+	+	+	○		non réalisée			10 → ○	non précisée	0.95 → 0.68	Mort pas d'Arrêt Lactose
DARLING S. n°4	8 ^e jour	+	○	+	+	+	+	○ →	non jugée car sténose du pylore surajoutée			non réalisés			Mort Arrêt lactose mais sténose du pylore
FOIS A. n°5	Avant 15 ^e jour	+	+	+	+	+	○	○ →	○ →	○ →	↑	25 → ○	+	2.11 → 1.03	Guérison Arrêt du Lactose

(1) Lire en gr ‰

Les malades de P. DURAND, FOIS et DARLING (n° 4) étaient entièrement nourris au sein.

Le malade de DARLING (n° 3) avait un allaitement mixte.

Le malade de JEUNE avait un allaitement artificiel. Durant l'hospitalisation, il reçut pendant trois jours une petite ration de lait féminin. Les deux aînés de la famille avaient reçu un allaitement mixte.

2° *Données cliniques*

Troubles digestifs et incapacité de croissance sont les deux ordres principaux de troubles rencontrés.

a) *Les troubles digestifs.*

L'anorexie est possible.

Les *vomissements* sont constants, ils n'ont pas de caractères particuliers.

La *diarrhée* est retrouvée quatre fois sur cinq. Elle n'est pas signalée chez le malade n° 4, mais ce malade présentait également une sténose du pylore. C'est une diarrhée subaiguë. Elle est rarement telle qu'elle puisse créer, du moins au début de l'évolution, un état de spohation hydrosaline sévère. Elle résiste aux traitements diététiques habituels de même qu'aux traitements antiinfectieux. Elle paraît surtout influencée par le régime lacté ou non, disparaissant quand on supprime le lait de l'alimentation, mais réapparaissant avec sa réintroduction. Cette notion est retrouvée dans les observations n°s 1 et 5, mais elle n'a pas été relevée par DURAND et DARLING qui n'ont jamais prolongé l'arrêt du lait de façon suffisante semble-t-il.

b) *L'arrêt de croissance* est toujours remarquable.

Le malade de JEUNE pesait 4 190 g à la naissance. Au vingt-et-unième jour son poids était de 3 750 g.

A trois mois, la malade de DURAND n'avait dépassé son poids de naissance que de 200 g.

A treize mois et demi, elle ne pesait que 1 300 g de plus qu'à la naissance.

A l'âge de six semaines, le malade n° 3 avait un poids inférieur de 1 200 g à son poids de naissance.

Le malade de FOIS avait pris 800 g en cinq mois.

c) *Peu d'autres signes cliniques sont à signaler.*

Il n'y a pas d'ictère sauf pour un malade de DARLING qui présente un ictère tardif, rapidement régressif.

L'hypertrophie hépatique est modérée, jamais franchement pathologique.

Chez le malade de JEUNE et de DARLING (n° 4) existe un syndrome hémorragique.

Il n'y a pas d'œdèmes mais des signes biologiques de souffrance rénale.

Aucun de ces enfants ne présentait de cataracte, mais le malade de JEUNE présentait une atrophie chorio-rétinienne congénitale.

DURAND et FOIS mentionnent de légers troubles du comportement avec tristesse.

3° *Les données biologiques*

Elles sont dominées par :

a) *La lactosurie.*

Elle est un signe remarquable et constant de l'affection.

Son taux est élevé : cinq fois sur cinq elle dépasse lors de plusieurs examens le taux de 4 g ‰. Elle atteint 7,9 g ‰ chez le malade de JEUNE, 18 g ‰ chez le malade de DURAND, 15 g ‰ chez un malade de DARLING, 25 g ‰ chez le malade de FOIS.

— elle disparaît quand cesse l'alimentation lactée.

b) *Lactosémie.*

Sa mise en évidence offre quelques difficultés au point de vue technique, car le taux de lactose circulant est faible.

Elle a pu être décelée dans l'observation n° 3 lors du test de charge au lactose. Les autres auteurs ne la signalent pas.

c) *La glycémie.*

Paraît peu modifiée — elle est cependant assez souvent trouvée inférieure à 0,70 g ‰.

d) *L'acidose plasmatique.*

A été signalée par DURAND — elle a existé au début de l'hospitalisation chez le malade de JEUNE — Le malade FOIS avait une RA

de 45 v. La diarrhée subaiguë que présentent ces enfants peut expliquer cet état d'acidose, mais DURAND l'attribue à un retentissement rénal de l'affection.

e) *Signes biologiques de souffrance rénale.*

L'*albuminurie* est présente dans les observations n^{os} 1, 2, 4 — au début de l'hospitalisation.

L'*aminoacidurie*: DARLING signale une hyperaminoacidurie pathologique chez les deux malades; ce trouble a une évolution parallèle à la lactosurie.

Treize taches sont notées dans l'examen chromatographique des urines des malades de FOIS.

Chez le malade de JEUNE, la chromatographie des acides aminés est qualitativement normale (huit taches) mais il existe une forte élimination d'azote aminé.

L'*aminoacidurie* est normale chez le malade de DURAND.

Le pH urinaire n'est étudié que pour le malade de DURAND qui le trouve souvent neutre ou alcalin.

Urée et protéines sanguines ne paraissent pas modifiées en dehors des poussées aiguës de diarrhée.

La *calcémie* a toujours été normale pour les cinq malades.

4° *Le test de charge au lactose*

A été pratiqué quatre fois sur cinq. La dose de lactose administrée a été de 2 g à 3 g/kg de poids suivant les auteurs. Cette dose correspond pour des enfants de 4 000 g à la dose de lactose que contient une ration de lait de femme de 130 g environ. Pour le malade de JEUNE, la dose de lactose administré (10 g) a été répartie dans les biberons de la journée. Les résultats obtenus avec un test de charge sont de trois ordres.

a) La *lactosurie* est réapparue quand elle avait disparu ou bien a augmenté considérablement si elle existait encore. Pour le malade n^o 1 elle passe de 0 à 6,80 ‰, chez le malade n^o 2 elle s'élève de 2 g à 18 g ‰. La lactosurie dépasse chez le malade n^o 5 une concentration de 10 g ‰ après le test de charge. En ce qui concerne le malade n^o 7 la lactosurie réapparaît chaque fois après le test de charge, atteignant même, lors d'un de ces tests, une concentration de 25 g ‰.

b) *L'étude des sucres du sang* a été réalisée trois fois sur quatre.

La lactosémie a été constatée pour le malade de DARLING, elle n'a pas été recherchée ou été mise en évidence pour les autres malades.

L'élévation du taux des chiffres sanguins est voisine pour les observations n^{os} 2 et 3. Chez ces deux malades, on constate respectivement une flèche de 0,30 g % et 0,27 % au bout de 90 mn environ. Le résultat du test de charge chez le malade n^o 7 est difficile à interpréter. La flèche d'augmentation du taux des sucres sanguins atteint 1,07 g % en une heure. Non seulement ce test paraît témoigner d'une absorption très importante du lactose, mais il peut même faire évoquer un trouble profond du métabolisme des hydrates de carbone. Un test d'hyperglycémie provoquée qui a été fait antérieurement chez le même malade prouve qu'il n'en est rien; aussi le test de charge au lactose et test d'hyperglycémie provoquée sont en contradiction chez ce malade. Pour que l'on puisse obtenir par l'étude du taux des sucres sanguins après test de charge au lactose des résultats probants, il est nécessaire de réaliser ce test dans les conditions bien précises qui seront citées dans le chapitre du diagnostic.

La reprise des troubles digestifs a été constatée chez le malade de JEUNE et CHARRAT. Elle n'est pas obligatoire dans un tel test, la dose de lactosé administrée est faible et peut être insuffisante pour réaliser les conditions de tels troubles.

Il n'a pas été signalé pour ce test de charge d'accidents graves comme ceux signalés pour le test de charge au galactose.

5° *Données évolutives*

La lactosurie congénitale est une maladie grave.

Quatre des cinq enfants qu'on suppose l'avoir présentée sont décédés. Le malade de JEUNE est mort à l'âge de vingt-cinq jours. Le premier malade de DARLING est décédé à six semaines; le deuxième malade de cet auteur, qui présentait en outre une sténose du pylore, est mort à l'âge de cinquante-trois jours. La malade de DURAND décède plus tardivement à l'âge de quinze mois. Les frères et sœurs des malades de JEUNE et DARLING, qui sont suspects d'avoir été atteints du même mal, sont décédés eux aussi très tôt.

En l'absence de la suppression du lactose dans l'alimentation.

Les troubles digestifs vont persister, la croissance de ces enfants va être très retardée. Les désordres sérieux laissant les enfants atteints de la maladie dans un état de moindre défense aux agressions extérieures, les expose à de graves complications infectieuses.

La suppression du lactose doit être la plus rapide possible pour éviter l'apparition de *complications nutritionnelles ou rénales*. Les malades de JEUNE, DURAND et DARLING présentaient tous une stéatose hépatique. C'est à l'insuffisance hépatique que l'on peut rattacher les complications hémorragiques qui ont emporté d'une part le malade de JEUNE et qui ont été retrouvées d'autre part chez le malade n° 4 qui présentait une importante hypofibrinémie. Des complications rénales à manifestations surtout biologiques au début semblent devoir également se constater après un temps assez court d'évolution. Des lésions tubulaires existent au point de vue anatomique chez la malade de DURAND et les deux malades de DARLING.

La suppression du lactose dans l'alimentation devrait être susceptible d'obtenir la guérison de ces enfants. Un seul de ces malades a survécu. L'arrêt du lactose dans l'alimentation a entraîné chez ce malade suivi par FOIS une amélioration rapide des troubles digestifs et de la courbe pondérale et conduit à la guérison de l'état marastique. Chez le malade de JEUNE, l'arrêt du lait s'est accompagné de la guérison des troubles digestifs, mais en raison des complications nutritionnelles signalées plus haut, n'a pu permettre de sauver cet enfant. Le malade n° 4 est décédé malgré la suppression du lait mais il souffrait en plus d'une sténose du pylore. Dans deux cas, la poursuite d'un régime sans lait a été insuffisamment prolongée pour juger de ses effets et les enfants sont décédés (n° 2 et 3).

On peut penser néanmoins que l'arrêt du lactose, qui paraît responsable des troubles devrait, s'il est assez précoce, entraîner la guérison. Une telle modification du régime par l'amélioration des troubles clinique qu'elle entraîne prend alors valeur de test diagnostique.

CHAPITRE V

LE DIAGNOSTIC

1° *Le diagnostic positif*

a) *Les données cliniques.*

Elles sont peu évocatrices au début de l'affection. Ces troubles digestifs ne présentent pas de caractères particuliers et l'impossibilité de croissance ne peut être appréciée qu'avec un certain recul.

C'est la persistance de ces troubles, leur absence d'étiologie, leur résistance aux traitements habituels qui vont évoquer une intolérance au régime alimentaire de l'enfant.

Cette hypothèse sera renforcée par l'existence des *désordres digestifs semblables* ayant débuté précocement dans la fratrie.

b) *La découverte de corps réducteurs dans l'urine et l'identification de la lactosurie* apporteront des précisions intéressantes sur le trouble métabolique en cause. Le taux de la lactosurie est en général assez élevé pour retenir l'attention. Comme il existe souvent un léger décalage entre la découverte des corps réducteurs et la mise en évidence de la lactosurie, on peut avoir pratiqué et constaté entre temps que les épreuves d'hyperglycémie provoquée et le test de charge au galactose étaient normaux.

c) *Le test de charge au lactose*, pour entraîner la conviction, doit être bien codifié.

La dose de lactose à administrer doit être égale à la dose de glu-

cose que l'on donne dans l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. C'est-à-dire de 2 g à 2,5 g/kg de poids avant dix-huit mois. On peut ainsi avoir des données comparatives pour juger de l'absorption des sucres.

Le test de charge au lactose doit être complété par un test de charge au glucose plus galactose, la dose totale de ces sucres devant être égale à celle du lactose administrée précédemment à l'enfant pour le test de charge concernant ce sucre.

Un régime privé de lait doit précéder de 24 heures au moins le test de charge.

On étudiera alors :

La lactosurie.

Cela nécessite le recueil des urines pendant les six heures qui précèdent le test et pendant les vingt-quatre heures qui le suivent. On pratique une étude quantitative et qualitative des sucres urinaires en utilisant les données de la chromatographie sur papier.

Après ce test, la lactosurie doit réapparaître ou augmenter considérablement atteignant toujours un taux élevé.

Les sucres sanguins.

On suivra de demi-heure en demi-heure le taux des sucres sanguins totaux pendant une durée de trois heures au moins.

Dans la mesure du possible, on tâchera de mettre en évidence la présence dans le sang d'autres sucres que du glucose par la méthode chromatographique. Cette recherche devrait être pratiquée pour la première demi-heure et pour la quatre vingt-dixième minute. Par la méthode de la glucose-oxydase on pourra également chercher à déterminer dans les taux des sucres sanguins obtenus ce qui revient au glucose ou à d'autres sucres.

La flèche d'élévation des sucres sanguins doit être plus faible que normalement et plus tardive. La courbe obtenue avec le test de charge au lactose devrait être très différente de celle obtenue après test de charge au glucose plus galactose. Le taux total des sucres sanguins devant être dans ce dernier test nettement plus élevé.

L'absence de galactose dans le sang après un test de charge au lactose avec la mise en évidence de lactose par contre serait un témoignage du trouble métabolique.

La reprise des troubles, si elle se produit, apporterait un argument décisif.

Cette réapparition des troubles n'est pas obligatoire, elle risque d'être discrète et d'interprétation difficile.

d) *L'analyse chimique* des selles, en décelant une augmentation importante d'acide lactique ou d'acides gras volatils, peut aider au diagnostic.

L'étude bactériologique des fèces avec numération des bactéries a été également proposée pour affirmer un diagnostic de diarrhée par insuffisance enzymatique concernant les sucres. Elle devrait montrer une plus grande proportion de lacto-bacilles •bifidus, en fait il s'agit d'un examen complexe dont les résultats, d'après DICKE W.K., sont d'interprétation difficile.

e) *L'épreuve de la suppression du lait* dans l'alimentation, malgré les examens spéciaux qui viennent d'être cités, reste un des meilleurs arguments du diagnostic par l'amélioration qu'elle entraîne.

2° *Le diagnostic différentiel*

Il se pose différemment suivant qu'on connaît la présence de corps réducteurs dans les urines ou non.

a) *Avant la découverte des corps réducteurs dans l'urine.*

On peut évoquer toutes les causes de désordre digestif survenant dans la période néo-natale. On doit penser avant tout à

— *l'existence d'anomalies anatomiques* qu'il faut éliminer par un examen radiologique complet ou tractus digestif;

— *aux gastro-entérites aiguës infectieuses*, surtout celles causées par des coli pathogènes, souvent traînantes et à éliminer par la répétition en coprocultures;

— à d'autres formes d'intolérance au lait de nature constitutionnelle ou allergique qui, en dehors de la forme majeure avec ses crises prandiales, ont une séméiologie voisine et nécessitent le même traitement;

— à *la maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires.*

Il s'agit d'une maladie dont les symptômes sont très voisins de

ceux de la lactosurie congénitale. Mêmes troubles digestifs, même retard de croissance. Caractère familial fréquent. On éliminera la fibrose kystique du pancréas, par les épreuves fonctionnelles pancréatiques, l'analyse du suc pancréatique après tubage duodénal et surtout le test à la sueur de di Sant'Agnese.

Chez l'enfant plus grand, il faut envisager la *cœliakie* et les *syndromes d'insuffisance digestive avec intolérance au lait secondaire* qui ne présentent pas de méliturie en règle générale.

b) *Après la découverte de corps réducteurs dans l'urine.*

Il faut éliminer un *diabète sucré* par l'utilisation de réactions spécifiques du glucose dans l'étude des sucres urinaires, par le dosage de la glycémie et par la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Mais on pense avant tout à une *galactosémie*. Or si le caractère familial est retrouvé, la scène fonctionnelle et générale est très voisine, il n'y a pas dans la lactosurie de gros foie, d'ictère prolongé, de cataracte. Le test de charge au galactose est normal. L'identification du lactose dans les urines enlève toute hésitation mais il arrive souvent alors qu'une attitude thérapeutique correcte supprimant le lait dans l'alimentation ayant été adoptée dans l'hypothèse d'une galactosémie, le lait réintroduit après la découverte du lactose dans les urines provoque de nouveaux troubles.

Les *tubulopathies congénitales complexes*, soit un syndrome de Toni-Debré-Fanconi, soit une cystinose. Les signes cliniques en sont différents; en effet, si le retard de croissance est présent dans les deux affections, il marque en général dans les tubulopathies complexes les troubles digestifs, il existe plutôt même de la constipation.

La séméiologie urinaire peut prêter à confusion au début avec l'existence d'une hyperaminoacidurie et de la glycosurie. L'identification de la lactosurie est l'argument important mais non décisif du diagnostic, car elle a pu se voir au cours des tubulopathies par ailleurs.

On retiendra comme des points importants du diagnostic:

L'absence de cristaux de cystine par l'examen à la lampe à fente ou le médullogramme. L'hyperphosphatémie et l'absence de troubles digestifs dans les tubulopathies complexes primitives. Les résultats du test de charge au lactose et l'épreuve thérapeutique de la suppression du lait de l'alimentation qui peuvent affirmer alors la lactosurie congénitale. La chromatographie sur papier des sucres urinaires éli-

mine les autres mélituries; asymptomatiques en règle générale et non envisagées pour expliquer les graves troubles présentés par les petits malades.

c) *La lactosurie étant identifiée,*

Il est nécessaire en général de connaître le rôle exact de la méliturie; l'erreur la plus grave qui a été faite pour les malades n° 1, 2 et 3 consistant à ne pas attribuer à la lactosurie le rôle pathologique qui était le sien.

Il faut retenir que la lactosurie néonatale ne donne pas de troubles cliniques. Elle n'est jamais de taux élevé et ne dure pas après dix jours.

Les lactosuries se produisant au cours des gastro-entérites aiguës peuvent poser quelques problèmes diagnostics difficiles. En fait il faut en savoir qu'elles n'existent que dans les gastro-entérites aiguës et pendant les premiers jours de celles-ci, le caractère prolongé des troubles digestifs et de la lactosurie est un important argument en faveur d'un trouble primitif ou métabolisme du lactose de même que le début précoce des troubles. Quand les antécédents familiaux existent, le doute est levé, sans cela il faudra recourir au test de charge au lactose et à l'épreuve thérapeutique de la suppression du lactose dans le régime.

Peu de problèmes importants paraissent devoir se poser avec la triade symptomatique bien particulière du syndrome isolé par MONCRIEFF et WILKINSON.

De cette étude diagnostique, il faut retenir la difficulté du diagnostic de la lactosurie congénitale. Les arguments décisifs nécessitent souvent un certain temps pour prendre leur valeur; pourtant parfois l'évolution assez rapide du marasme et l'apparition précoce des complications semblent nécessiter une décision pratique urgente. Puisse notre étude avoir facilité la connaissance de cette nouvelle maladie métabolique et permettre de lui opposer un traitement précoce et efficace.

CHAPITRE VI

PATHOGENIE. PHYSIOPATHOLOGIE : L'ALACTASIE PROBABLE

Sans vouloir céder à la tendance actuelle d'incriminer devant tout trouble métabolique une anomalie enzymatique, il est néanmoins logique de penser — étant donné la simplicité du métabolisme du lactose — que c'est l'absence ou l'inefficacité de la lactase intestinale qui est responsable des troubles constatés. Une confirmation à une telle absence peut être trouvée dans une communication récente de WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H., MOSSEL D.A.A. et DICKE W.K.. Ces auteurs viennent en effet de publier trois cas de déficit en invertine et en maltose. Ils signalent par ailleurs, sans donner plus de détails, qu'ils pensent avoir observé également un cas de déficit en lactose.

La preuve formelle de l'absence de la lactase intestinale ne peut être fournie à l'occasion des cinq observations relatées. Il est pratiquement impossible d'ailleurs de donner cette preuve *in vivo* car en admettant même que la lactase puisse se trouver en petite quantité dans le suc intestinal il faudrait pouvoir réaliser d'une part un tubage intestinal et d'autre part pouvoir éliminer de ce suc les levures et les bactéries susceptibles de provoquer des modifications chimiques du lactose et de fausser les résultats. Ce n'est qu'en recueillant immédiatement après la mort l'intestin grêle d'un enfant atteint de lactosurie congénitale et en recherchant la lactase intestinale suivant la méthode de Heilskov qu'on pourra fournir la preuve indiscutable de cette absence en lactase. Actuellement, il n'est possible que de la supposer en raison de ses conséquences cliniques.

*
**

En l'absence de lactase intestinale, l'hydrolyse du lactose apporté par l'alimentation ne se produisant plus, il en résulte trois conséquences principales :

D'une part, le lactose reste en excès dans l'intestin grêle ;

D'autre part, le sucre, en raison de sa concentration élevée dans la lumière intestinale, est absorbé passivement ; enfin la ration calorique reçue par l'enfant subit un appauvrissement variant de 25 à 40 % suivant le lait qu'on donne.

Les trois conséquences rendent compte des troubles cliniques constatés.

a) *Les troubles digestifs.* Ils sont faits de diarrhée et de vomissements. Quatre des cinq enfants atteints de lactosurie congénitale présentaient de la diarrhée, dans trois cas sur quatre cette diarrhée subaiguë mais grave est survenue chez des enfants recevant un allaitement maternel. Cette diarrhée s'explique par les effets du lactose en excès. Sans vouloir donner aux chiffres avancés une valeur rigoureuse, on peut penser qu'en l'absence de lactase intestinale, la quantité de lactose (qui reste inutilisé dans l'intestin grêle d'un enfant de un mois recevant 660 g de lait maternel par jour est d'environ 25 à 30 g. Il s'agit là d'une quantité de sucre très voisine de l'excès de lactose apportée par une ration enrichie jusqu'à 15 % avec le sucre. Le lactose par son triple effet sur les processus de fermentation, le peristaltisme intestinal et les phénomènes osmotiques rend donc compte par son excès de cette dyspepsie subaiguë.

Les vomissements eux aussi sont toujours présents. Il faut les rattacher aux perturbations intestinales que l'excès de lactose provoque.

b) *La lactosurie.* Toujours présente également, se produisant dès la moindre ingestion de lactose, de taux toujours très élevée, elle est un signe incontestable d'un profond trouble du métabolisme de ce sucre. Elle témoigne de l'absorption intestinale du lactose sans hydrolyse préalable.

On ne peut rattacher cette absorption de caractère anormal à un apport excessif de lactose. Le régime des cinq enfants dont les obser-

vations sont publiées était strictement normal. On constate la lactosurie par ailleurs quand on donne au malade de JEUNE 4 g de lactose par jour ou quand le malade de FOIS reçoit de la purée de pommes de terre préparée avec du lait.

L'augmentation de la perméabilité intestinale à l'égard du lactose est possible. Elle a en sa faveur les lactosuries constatées après des doses de lactose aussi faibles que celles reçues par les malades de JEUNE et de FOIS. Contre cette augmentation de la perméabilité intestinale à l'égard du lactose, on peut noter deux arguments principaux. Pour le malade de JEUNE, on connaît la quantité de lactose administrée, la concentration urinaire de ce sucre et la diurèse; comme le lactose n'est pratiquement pas métabolisé par l'organisme, on peut préciser le pourcentage de lactose absorbé par le petit malade; ce pourcentage est une première fois de $1/6$ et une seconde fois de $1/3$.

Chez le malade de DARLING, la lactosurie est retrouvée à la cent soixantième minute lors du test de charge. Etant donné l'absence de seuil rénal pour le lactose, il est vraisemblable que s'il y avait une augmentation importante de la perméabilité à l'égard du lactose, on ne devrait plus retrouver ce sucre dans le sang après un tel délai. Chez tous les malades d'ailleurs entre le moment de la suppression du lactose dans l'alimentation et sa disparition dans les urines, il existe un temps de latence assez long qui paraît être un argument important pour admettre que l'absorption du lactose est lente, retardée plutôt que trop rapide.

Un trouble de l'absorption intestinale du lactose chez les enfants atteints de lactosurie congénitale ne paraît pas impossible néanmoins, soit qu'il existe parallèlement à l'alactasie soit qu'il se développe secondairement. Ce trouble n'est pas suffisant à lui seul pour expliquer les désordres digestifs et l'hypotrophie majeure.

Aussi, étant donné la composition chimique simple du lactose, qui autorise son absorption directe par la muqueuse intestinale sachant que quand ce sucre est apporté en trop grande quantité par l'alimentation il est possible de constater une lactosurie chez des individus sains, il faut admettre que la lactosurie constatée chez les enfants cités dans les observations est essentiellement liée à la trop forte quantité de lactose non hydrolysé séjournant dans la lumière intestinale.

c) *L'impossibilité de croissance.* La stagnation pondérale des enfants atteints de lactosurie congénitale est toujours très marquée. Elle est facilement expliquée par l'appauvrissement calorique de la ration

qu'entraîne l'absence d'hydrolyse du lactose. LEVESQUE chiffre à 115 calories par kg/j de poids les besoins caloriques du nourrisson; 15 calories par kg de poids sont nécessaires à la croissance. Or la part du lactose dans la ration alimentaire est d'environ 30 calories pour 100 calories. Si l'on ajoute par ailleurs aux effets de cet appauvrissement calorique, les conséquences du déséquilibre de la ration alimentaire privée d'hydrates de carbone, on conçoit facilement l'état de marasme dans lequel se trouvent les nourrissons atteints de lactosurie congénitale; l'existence de troubles digestifs chroniques par la perte d'eau et des sels qu'elle entraîne aggrave également cet état.

Les complications nutritionnelles, hépatiques et hémorragiques en particulier, doivent être rattachées à ces conditions d'élevage particulièrement défectueuses. C'est d'autre part à l'existence prolongée de la lactosurie que l'on doit rattacher le syndrome d'irritation tubulaire signalé par DURAND et DARLING.

CHAPITRE VII

PLACE DE LA LACTOSURIE CONGENITALE DANS LE CADRE DES INTOLERANCES AU LAIT

Pour expliquer les états d'intolérance primitive au lait, on n'invoqua pendant longtemps que les notions d'anaphylaxie ou d'hyperesthésie de la muqueuse gastro-intestinale.

La connaissance de la galactosémie laissa entrevoir que certains de ces états pouvaient recevoir une explication biochimique. On sait que dans le diabète galactosique, le métabolisme intra-hépatique du galactose est absent en raison d'anomalies enzymatiques portant soit sur la galactokinase, soit sur l'enzyme Waldenase. Il en découle une scène clinique particulièrement grave rapidement fatale en l'absence de la suppression du lait dans l'alimentation. Par contre avec un régime sans lait, on assiste le plus souvent à une amélioration rapide de l'enfant.

La lactosurie congénitale semble devoir être une nouvelle forme d'intolérance au lait recevant une explication biochimique. Dans ce nouveau trouble métabolique c'est l'hydrolyse insuffisante du lactose qui est responsable des graves troubles cliniques constatés. Par la suppression du lait de l'alimentation, il est permis de penser que, comme Fois l'a obtenue pour son malade, on pourra obtenir la guérison des enfants atteints de ce trouble.

Mais si la lactosurie congénitale est la forme majeure des troubles du métabolisme du lactose, d'autres auteurs ont signalé ces dernières années également l'existence de troubles plus discrets du métabolisme de ce sucre, comme cela a été aussi décrit au sujet du galactose.

Ce furent tout d'abord HOLZEL, A.V. SCHWARZ et K.W. SUTCLIFFE

qui, en mars 1959, publièrent les observations de deux frères et sœurs. Ces auteurs pensaient que ces deux malades étaient dans l'impossibilité d'hydrolyser le lactose et de l'utiliser. Nous publions leurs observations.

OBSERVATION 1

Un garçon né le 14 avril 1949, second enfant de parents sains (le premier était un prématuré né à 7 mois qui mourut à l'âge de 30 jours). Grossesse et accouchement normaux.

A l'âge d'une semaine, apparurent des selles fréquentes et liquides (10 à 12 par jour) qui occasionnèrent un érythème fessier. Il existait un météorisme abdominal important et l'enfant pleurait jour et nuit et remuait ses jambes comme s'il souffrait. Il prenait cependant ses repas avec voracité et la pesée des prises journalières variait entre 680 à 850 g. Cet enfant paraissait en bonne santé et l'examen clinique, de même que les examens de laboratoire de routine, se révélèrent normaux. Pourtant à la fin de la quatrième semaine, son poids était inférieur à son poids de naissance.

Le lait de la mère fut alors examiné. Alors que le taux de lipides et de protéines étaient normaux, le taux de lactose n'était que de 30 à 50 g ‰. La détermination de ce taux fut répétée plusieurs fois sur des échantillons du début, du milieu et de la fin de la tétée mais les résultats furent toujours les mêmes.

Dans l'intention d'augmenter la ration hydrocarbonée, une à deux cuillères à thé de farine furent alors données avant chaque repas dans du lait maternel tiré auparavant. A partir de ce moment là, l'enfant prit du poids rapidement et à 3 mois 1/2 avait doublé son poids de naissance. Une nourriture mixte fut alors donnée à l'enfant qui fut sevré à 6 mois. Il continua à prendre rapidement du poids et tripla son poids de naissance à 9 mois. Il fut par la suite en bonne santé hormis des poussées récidivantes d'adénoidites et la rougeole. Maintenant, à l'âge de 10 ans, il s'agit d'un beau garçon.

OBSERVATION 2

Il s'agit de la sœur de l'enfant dont il est fait mention dans l'observation 3. Elle est née le 25 décembre 1957. Poids de naissance voisin de 4 000 g. Grossesse et accouchement normaux. Allaitement maternel établi de manière totale à partir du cinquième jour. Après la perte de poids initiale le poids de l'enfant reste stationnaire pendant quatre semaines et demie en dépit d'une ration alimentaire satisfaisante prise correctement par l'enfant. Le lait maternel est examiné plusieurs fois par deux laboratoires différents et est trouvé normal. Examen clinique et examens

de laboratoire normaux. L'enfant pleurait souvent et était très météorisé. Les selles (8 à 10 par 24 h) étaient liquides mais de couleur normale.

A l'âge de 4 semaines et 1/2 une à deux cuillères à thé de farine furent données avant chaque repas en dépit du taux normal du lactose dans le lait de la mère. Dès lors, le poids de l'enfant augmenta quoique plutôt lentement. Une alimentation complémentaire avec une marque particulière de lait demi-écrémé enrichi en lactose est commencé à l'âge de 6 semaines et 1/2. Comme la prise de poids ne paraissait pas très satisfaisante, un trouble de l'utilisation du lactose fut alors envisagé. Le lait de marque privée fut donc remplacé par le lait national 1/2 écrémé enrichi en saccharose. Le même supplément en céréales étant maintenu. A l'âge de 15 mois l'enfant est en excellente santé et pèse 11 500 g, elle a tendance à beaucoup transpirer comme son frère et son père. Par ailleurs, il n'existait aucun trouble de l'absorption des graisses ; coprocultures négatives. Pas de lactose dans les selles.

Les tests de charge en lactose :

Le trouble initial de la croissance suivi par la rapide prise de poids, quand on ajouta au régime de l'amidon ou du saccharose fit penser que le lactose n'était peut-être pas hydrolysé dans l'intestin. Dans l'intention de vérifier cette hypothèse, un test de charge au lactose puis un test témoin avec glucose et galactose furent pratiqués. Le garçon reçut donc 80 g de lactose en une occasion et 40 g de glucose et de galactose à un autre moment. Sa sœur reçut la moitié de la dose donnée au frère. Les taux du glucose et du galactose furent étudiés à 1/2 h, 1 h, 2 et 3 h, après l'administration du sucre. Le test de charge au lactose fut aussi réalisé chez quatre enfants normaux et chez les parents des deux enfants malades.

Les résultats de ces tests montrèrent que le glucose et le galactose étaient rapidement absorbés par les deux enfants mais que par contre, l'ingestion de lactose ne conduisait à aucune augmentation importante du taux en monosaccharides sanguins, à l'inverse de ce qui était constaté chez les enfants normaux. Les parents avaient eux aussi une absorption normale.

*
**

Les deux enfants étudiés par HOLZEL présentaient donc tous deux, comme les enfants atteints de lactosurie congénitale, des troubles digestifs et une impossibilité de croissance majeure. Les tests de charge au lactose pratiqués de manière complète sont en faveur également d'un trouble de l'utilisation du lactose. Néanmoins, il n'existait pas de lactosurie et ces enfants guérissent sans la suppression du lactose par la seule administration de quantités très importantes de farines.

On ne peut donc ranger ces observations dans le cadre de la lactosurie congénitale mais il n'est pas exclu qu'elles représentent les formes mineures d'un trouble du métabolisme du lactose qui serait très nuancé.

En faveur de cette opinion, l'on doit retenir l'observation de J. INALL publiée en mai 1960, et que nous relatons ici.

L. B., une fille, née le 18-4-1959. Poids de naissance : 2 800 g. Parents bien portants. Pas d'antécédents familiaux.

Cette enfant est vue pour la première fois à l'âge de 2 semaine 1/2. Elle pèse alors 2 100 g et présente de fréquents vomissements après les repas. Elle est nourrie au sein maternel et prend bien ses tétées. A l'examen, outre la déshydratation, on constatait une tumeur pylorique qui conduisit à une laparotomie le 8-5-1959. L'intervention révéla une petite olive pylorique sans autres anomalies. Technique de Ramstedt.

La réalimentation liquidienne post-opératoire habituelle fut entreprise mais les vomissements reparurent rapidement. La calcémie était de 135 ‰ et l'urée sanguine à 0,60 g ‰ (le 14-5-59). Les urines contenaient des corps réducteurs qui n'étaient ni du glucose, ni du galactose. A l'examen radiologique léger reflux œsophagien mais pas de hernie hiatale. Le 26-5-60, le taux de la calcémie est de 124 mg ‰. Un régime pauvre en Ca est alors commencé mais de petits vomissements persistent. Il existait une constipation modérée et il n'y avait pas de prise de poids. Le 1-6-59 un traitement par la prednisolone est alors commencé. Le poids, à l'âge de 3 mois, était de 2 560 g. Les vomissements et la constipation persistent. La calcémie était à 106 mg ‰. La prednisolone est alors arrêtée. Les urines contenaient 1-2 g de lactose, 300 mg de saccharose. Il n'y avait pas d'aminocidurie anormale à la chromatographie.

Le régime fut alors changé on donna du Casilan, de l'huile d'arachide et du glucose, excluant ainsi entièrement le saccharose et pratiquement le lactose. L'enfant prit meilleur aspect, les vomissements cessèrent mais la constipation et le retard de croissance persistent. Il n'y avait plus de sucre anormal dans les urines. Il n'y eut pas de changement quand on ajouta du saccharose.

A 4 mois le poids était de 2 620 g. Le régime alimentaire fut alors changé à nouveau. On donna alors à l'enfant du pudding de Moll sans lactose — protéines peptonisées de Benger et amidon, saccharose. En 48 heures, se manifesta une rapide prise de poids et une nette amélioration de l'état général. Dans les cinq semaines qui suivirent, l'enfant gagna 1 800 g, devint robuste et fut progressivement mise à un régime normal. La calcémie était de 96 mg ‰ l'urine ne contenait plus de sucres le 25-9-59. La prise de poids persista et à 8 mois l'enfant pesait 7 500 g et apparaissait tout à fait normale prenant avec appétit un régime normal.

*
**

Dans cette observation, on peut remarquer qu'une enfant accusant un important retard de croissance, en tout point semblable à celui constaté chez les enfants atteints de lactosurie congénitale, présente également une lactosurie et une saccharosurie.

Cette méliturie disparut quand fut instauré un régime éliminant

ces sucres de l'alimentation. Le retard de croissance disparut avec l'administration à l'enfant du pudding de Moll, un premier régime n'ayant pas été favorable.

La tolérance au saccharose fut satisfaisante rapidement et à l'âge de 8 mois, l'enfant qui avait un régime normal ne présentait pas de lactosurie.

Les troubles présentés par le malade de INALL pourraient représenter une forme de transition entre les observations de HOLZEL et les observations de lactosurie congénitale. Ce groupe de faits a le mérite d'attirer l'attention sur les vicissitudes éventuelles d'un métabolisme jusqu'alors peu étudié; celui du lactose et de lui rattacher certaines formes graves d'intolérance au lait, justiciables d'un traitement bien précis.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

Il doit viser d'une part à corriger la diarrhée et la lactosurie qui sont dues au lactosé en excès dans la lumière intestinale par la suppression du lactose dans l'alimentation et d'autre part, à donner aux enfants atteints de lactosurie congénitale une ration calorique suffisamment riche et bien équilibrée pour leur permettre une croissance satisfaisante.

La suppression du lactose dans l'alimentation est indispensable et c'est à un régime sans lait que l'enfant est mis alors.

On devra alors utiliser les farines d'aleurone (soja et tournesol), le lait d'amandes de Moll, la purée de bananes, le nutramigène des auteurs anglo-saxons. Les rations devront être enrichies en acides aminés indispensables grâce aux protéolysats du commerce. On ne négligera pas les apports en vitamines et en éléments minéraux. L'établissement d'un tel régime est parfois difficile pendant les tout premiers mois. Aussi, si l'arrêt du lait entraîne la guérison des troubles digestifs et la disparition de la lactosurie, l'effet sur la courbe pondérale risque parfois d'être relativement insuffisante. Plus tard, l'introduction à plus fortes doses des farines, des purées de légumes, des protéines animales autre que le lait permettront un élevage plus facile.

CONCLUSIONS

Une forme nouvelle de grave intolérance au lait semble pouvoir être rattachée à l'impossibilité que présentent certains nourrissons à hydrolyser le lactose. La lactosurie est un symptôme remarquable de l'affection et le nom de « lactosurie congénitale » est proposé pour ce nouveau trouble métabolique étudié dans cinq observations, dont une observation personnelle.

Le *début* des troubles est toujours précoce, survenant en règle générale le dixième jour; le *caractère familial* de l'affection se retrouve dans la moitié des cas.

La maladie est caractérisée par des *troubles digestifs* à type de vomissements et de diarrhée subaiguë et par une *impossibilité de croissance* majeure, dont ne peuvent rendre compte à eux seuls les troubles digestifs.

La *lactosurie* est constamment retrouvée tant que l'on donne à l'enfant un régime lacté; elle est de taux toujours élevé et elle apparaît même pour des quantités minimales de lactose ingéré. Le *test de charge* au lactose, pour contribuer au diagnostic de l'affection, doit être bien codifié.

L'évolution est toujours grave. La *suppression* du lactose de l'alimentation devrait permettre la guérison. Cette suppression doit être la plus rapide possible pour éviter l'apparition de complications nutritionnelles avec stéatose hépatique ou la survenue de lésions tubulaires.

A l'origine de la maladie semble exister un trouble enzymatique caractérisé par l'*inefficacité* ou l'*absence* de la *lactase intestinale*.

Dans ces conditions, le lactose de l'alimentation n'est plus hydrolysé et demeure en excès dans la lumière intestinale, provoquant ainsi la diarrhée et expliquant la lactosurie; l'appauvrissement et le déséqui-

libre de la ration qu'entraîne la non utilisation du lactose seule source d'hydrates de carbone du lait rend compte de l'impossibilité de croissance.

Le *traitement* vise à corriger les troubles que provoque la non hydrolyse du lactose par la suppression de ce sucre dans l'alimentation et à permettre à ces nourrissons, malgré un régime privé de lait, une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Vu: LE DOYEN,

H. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

M. BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer:

Lyon, le 17 octobre 1960.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- BAAR (S.). — Lactosuria from cutaneous absorption. **The Lancet**, 1952, p. 978.
- BAUZA (C.A.). — Melituries en clinica pediatrica. **Arch. Ped. del Uruguay**, 1958, n° 94, p. 102-106.
- BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.) et Mme RUITTON-UGLIENGO. — Les mélituries non diabétiques chez l'enfant. Rapport au XV^{me} Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille, 1955.
- BICKEL. — Moderne probleme der Padiatrie, 1959, vol. 4, p. 136. S. Karger-Basel, New-York.
- DARLING (S.), MORTENSEN (O.) et SONDERGAARD (G.). — Lactosuria and amino-aciduria in Infancy. A New Inbern Error of Metabolism ? **Acta Poediatrica**, 49, May 1960, pp. 281-290.
- DUNCAN (D.L.). — The physiological effects of Lactose. **Nutrition Abstracts and Reviews** ; vol. 25, n° 2, pp. 309-320.
- DURAND (P.). — Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica et acidosi. **Min. Ped.**, vol. X, 1958, n° 27-28, p. 706.
- FISHER (J.E.). — Effects of feeding a diet containing lactose upon B-D Galactosidase and organ development in the rat digestive tract. **American J. of Phys.**, janv. 1957, pp. 49-53.
- FISHER (J.E.), SUTTON (T.S.). — Effects of previous lactose feeding upon intestinal absorption of lactose in the rat. **Journal of Dairy Science** ; paraître vol. XXXVI, jan. 1953, pp. 7-10.
- FLATTOT (M.). — L'intolérance pour le lait chez le nourrisson. Thèse de Lyon, 1944.
- FOIS (A.), VEDOVINI (F.), MARINELLO (E.). — Intolleranza congenita al lattoso - à paraître.
- FLYNN (F.V.), HARPER (Ch.) et de MAYO (P.). — Lactosuria and glycosuria in Pregnancy and the Puerperim. **The Lancet**, 1953, p. 698.
- HANDLER. — The biochemical defect underlying the nutritional failure of young rats on diets containing excessive quantities of galactose and lactose. **J. of Nutrition**, février 1947, p. 221 - 2, 333.
- HAWORTH (J.C.) et MAC CREDIE (D.). — Chromatographie separation of reducing sugars in the urines of Newborns babies. **Arch. Dis. Child.**, juin 1956, p. 189.
- HAWORTH (J.C.) et MAC DONALD (M.S.). — Reducing sugars in the urine and blood of premature babies. **Arch. Dis. Child.**, oct. 1957, p. 417.
- HERZENBERG (L.A.) et HERZENBERG (L.A.). — Adaptation to lactose. **Nutrition Reviews**, vol. XVII, mars 1959, pp. 65-67.

- HOLZEL, SCHWARZ et SUTELIFFE. — Absorption causing malnutrition in infancy. Defective lactose. **The Lancet**, may 1959, pp. 1126-28.
- JEUNE (M.), CHARRAT (A.), COTTE (J.), FOURNIER (P.), HERMIER (M.). — Sur un cas de lactosurie congénitale. **Pédiatrie**, tome XV, n° 4, 1960, p. 411-419.
- KNUDSEN (E.T.). — Lactosuria following burns. **Brit. Med. Jour.**, mars 1957, p. 566.
- HEILSKOV (N.S.C.). — **Acta Physiologica Scandinavia**, 1951, p. 84.
- INALL (J.A.). — Lactosuria and sucrosuria with failure to thrive. **Proceedings of the royal society of Medicine**, sect. Paed., vol. 53, p. 318.
- MONNET (P.). — Diététique du nourrisson normal et pathologique. Masson, 1955.
- MITCHELL (H.S.), COOK (G.M.) and O BRIEN (K.L.J.). — **J. of Nutrition**, 1939, 18, p. 319.
- MONCRIEFF (A.) et WILKINSON (R.H.). — Sucrosuria with mental defect and hiatus hernia. **Acta paediatrica**, supp. 100, vol. 43, oct. 1954, p. 495.
- ZILBERG. — The effect of oral lactose on faecal flore and pH in infantile gastro-enteritis. **Arch. Dis. Child.**, 31 déc. 1956, pp. 523-26.
- WOLF et NORMAN. — The urinary excretion of amino Acids and sugars in early infancy. **J. of Paediatrics**, mars 1957, pp. 271-95.
- WEIJERS (H.A.), VAN DE KAMER (J.H.), MOSSEL (D.A.A.) et DICKE (W.K.). — Diarrhea caused by deficiency of sugar - splitting enzymes. **The Lancet**, vol. II, 1960, 296.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER: Métabolisme du lactose.....	13
CHAPITRE II: Fréquence, intérêt, signification des lactosuries constatées chez l'adulte et le nourrisson.....	18
CHAPITRE III: La lactosurie congénitale (Observations).....	24
CHAPITRE IV: Etude clinique de la lactosurie congénitale.....	42
CHAPITRE V: Le diagnostic	49
CHAPITRE VI: Pathogénie - Physiopathologie - L'alactasie probable	54
CHAPITRE VII: Place de la lactosurie congénitale dans le cadre des intolérances au lait	58
CHAPITRE VIII: Traitement	63
CONCLUSIONS	64
BIBLIOGRAPHIE	66

